

VIÐAUKI I

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

1. HEITI LYFS

Riprazo HCT 150 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg aliskiren (sem hemifumarat) og 12,5 mg hýdróklórtíazíð.

Hjálparefni: Hver tafla inniheldur 25 mg laktósaeinhýdrat og 24,5 mg hveitisterkju.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Hvít, sporöskjulaga, filmuhúðuð tafla, kúpt á báðum hliðum, með áletruninni „LC“ á annarri hliðinni og „NVR“ á hinn hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Meðferð við háþrýstingi af óþekktri orsök hjá fullorðnum.

Riprazo HCT er ætlað sjúklingum sem ekki fá nægilega góða stjórn á blóðþrýstingi með aliskireni eða hýdróklórtíazíði einu sér.

Riprazo HCT er ætlað til að koma í staðinn fyrir fyrri meðferð hjá sjúklingum sem náð hafa fullnægjandi stjórn á blóðþrýstingi með aliskireni og hýdróklórtíazíði, gefnum samtímis, í sömu skömmtum og eru í samsetningunni.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Ráðlagður skammtur af Riprazo HCT er ein tafla á sólarhring. Riprazo HCT á að taka ásamt létttri máltíð einu sinni á sólarhring, helst alltaf á sama tíma. Ekki skal neyta greipaldinsafa með Riprazo HCT.

Blóðþrýstingslækkandi verkun næst að mestu innan 1 viku og hámarksverkun kemur yfirleitt fram innan 4 vikna.

Skömmun hjá sjúklingum sem ekki næst hjá nægilega góð stjórn á blóðþrýstingi með aliskireni eða hýdróklórtíazíði einu sér

Mæla má með því að skammtur hvors virka efnisins fyrir sig sé stilltur af sérstaklega áður en skipt er yfir á stöðluðu samsetninguna. Ef það er klínískt viðeigandi má íhuga að skipta beint af meðferð með einu lyfi yfir á stöðluðu samsetninguna.

Riprazo HCT 150 mg/12,5 mg má nota til meðferðar hjá þeim sjúklingum sem ekki næst hjá nægilega góð stjórn á blóðþrýstingi með 150 mg af aliskireni eða 12,5 mg af hýdróklórtíazíði einu sér.

Ef ekki hefur náðst stjórn á blóðþrýstingi eftir 2-4 vikna meðferð, má auka skammtinn smám saman upp að hámarki Riprazo HCT 300 mg/25 mg á sólarhring. Skömmunin skal vera einstaklingsbundin og aðlöguð að klínískri svörun sjúklingsins.

Skömmtun þegar lyfið er notað til að koma í staðinn fyrir aðra meðferð

Til hægðarauka má færa sjúklinga sem nota aliskiren og hýdróklórtíazíð í sitt hvorri töflunni yfir á stöðluðu samsetninguna í Riprazo HCT töflunum sem inniheldur sömu skammta.

Skert nýrnastarfsemi

Ekki þarf að aðlagða upphafsskammt hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2). Vegna hýdróklórtíazíð innihaldsins má ekki nota Riprazo HCT handa sjúklingum með þvagþurrð og handa sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (gaukulsíunarhraði (GFR) < 30 ml/mín./1,73 m²). Ekki má nota Riprazo HCT samhliða angíótensín II viðtakablokkum eða ACE hemlum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (GFR < 60 ml/mín./1,73 m²) (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.2).

Skert lifrastarfsemi

Ekki þarf að aðlagða upphafsskammt handa sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 5.2). Ekki má nota Riprazo HCT handa sjúklingum með verulega skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Aldraðir sjúklingar (eldri en 65 ára)

Ráðlagður upphafsskammtur af aliskiren hjá öldruðum sjúklingum er 150 mg. Hjá meirihluta aldraðra sjúklinga hafa ekki komið fram aukin blóðþrýstingslækkandi áhrif, sem eru klínískt mikilvæg, við það að auka skammtinn í 300 mg.

Börn og unglingar

Ekki er mælt með notkun Riprazo HCT fyrir börn og unglinga yngri en 18 ára þar sem engar upplýsingar liggja fyrir um öryggi og verkun (sjá kafla 5.2).

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virku efnum eða einhverju hjálparefnum (sjá kafla 6.1) eða öðrum efnum sem eru sulfónamíðafleiður.
- Saga um ofsabjúg í tengslum við aliskiren.
- Arfgengur eða sjálfvakinn ofsabjúgur.
- Annar og síðasti þriðjungur meðgöngu (sjá kafla 4.6).
- Þvagþurrð.
- Verulega skert nýrnastarfsemi (GFR < 30 ml/mín./1,73 m²).
- Þrálát blóðkalíumlækkun, blóðnatríumlækkun, blóðkalsíumhækkun og óhóflega mikið magn þvagsýru í sermi með einkennum.
- Verulega skert lifrastarfsemi.
- Ekki má nota aliskiren samhliða ciclosporini og itraconazoli, sem eru tveir mjög öflugir P-glýkóprótein (P-gp) hemlar, eða öðrum öflugum P-gp hemlum (t.d. kínidín) (sjá kafla 4.5).
- Ekki má nota aliskiren samhliða angíótensín II viðtakablokkum eða ACE hemlum hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (GFR < 60 ml/mín./1,73 m²) (sjá kafla 4.2, 4.4, 4.5 og 5.1).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Tvöföld hömlun á renín-angíótensín-aldósterónkerfinu

Greint hefur verið frá lágþrýstingi, yfirliði, heilaslagi, blóðkalíumhækkun og breytingum á nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun) hjá viðkvæmum einstaklingum sérstaklega ef notuð eru fleiri en eitt lyf sem hafa áhrif á kerfið (sjá kafla 5.1). Tvöföld hömlun renín-angíótensín-aldósterónkerfisins með því að gefa samhliða aliskiren og ACE hemil eða angíótensín II viðtakablokka er því ekki ráðlögð.

Ekki má nota aliskiren samhliða angíótensín II viðtakablokkum eða ACE hemlum hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (GFR < 60 ml/mín./1,73 m²) (sjá kafla 4.3).

Hjartabilun

Gæta skal varúðar við notkun aliskiren hjá sjúklingum með alvarlega hjartabilun (af flokki III-IV samkvæmt flokkun New York Heart Association (NYHA)). Nota skal Riprazo HCT með varúð hjá sjúklingum með hjartabilun vegna takmarkaðra upplýsinga um klíniska verkun og öryggi.

Ofsabjúgur

Eins og fyrir önnur lyf sem verka á renín-angiótensín kerfið, hefur verið greint frá ofsabjúg eða einkennum sem benda til ofsabjúgs (þroti í andliti, vörum, koki og/eða tungu) hjá sjúklingum í meðferð með aliskireni.

Þó nokkrir þessara sjúklinga höfðu áður fengið ofsabjúg eða einkenni sem bentu til ofsabjúgs, í sumum tilvikum í kjölfar notkunar annarra lyfja sem geta valdið ofsabjúg, þar með talið blokka á renín-angiótensín-aldósterónkerfið (ACE hemla eða angiótensín viðtakablokka (sjá kafla 4.8)).

Sjúklingar sem hafa áður fengið ofsabjúg geta verið í aukinni hættu á að fá ofsabjúg meðan á meðferð með aliskireni stendur (sjá kafla 4.3 og 4.8). Því skal gæta varúðar þegar aliskireni er ávísað handa sjúklingum með sögu um ofsabjúg og hafa skal náið eftirlit með þeim sjúklingum meðan á meðferðinni stendur (sjá kafla 4.8) einkum í upphafi meðferðarinnar.

Ef fram kemur ofsabjúgur skal tafarlaust hætta meðferð með Riprazo HCT og veita viðeigandi meðferð og eftirlit þar til einkennin eru algerlega og endanlega horfin. Ef tunga, raddfæri eða barkakýli verða fyrir áhrifum, skal gefa adrenalín. Að auki skal tryggja að öndunarvegurinn haldist opinn.

Sjúklingar með natríumskort og/eða minnkað blóðrúmmál

Hjá sjúklingum með natríumskort og/eða minnkað blóðrúmmál, svo sem þeim sem fá stóra skammta af þvagræsilyfjum, getur lágur blóðþrýstingur með einkennum komið fyrir þegar meðferð með Riprazo HCT er hafin. Riprazo HCT skal aðeins nota eftir að natríumskortur og/eða minnkað blóðrúmmál hefur verið leiðrétt.

Truflun á blóðsaltajafnvægi

Einungis skal hefja meðferð með Riprazo HCT eftir að blóðkalíumlækkun og sérhver samfarandi blóðmagnesiúmlækkun hefur verið leiðrétt. Tíazið þvagræsilyf geta leitt til blóðkalíumlækkunar eða aukið blóðkalíumlækkun sem þegar er til staðar. Nota skal tíazið þvagræsilyf með varúð hjá sjúklingum sem hafa sjúkdóma sem valda kalíumtapi, t.d. nýrnasjúkdóma sem valda tapi blóðsalta sem og skerta nýrnastarfsemi af völdum hjartasjúkóms. Ef blóðkalíumlækkun kemur fram meðan á meðferð með hýdróklórtíaziði stendur skal stöðva meðferð með Riprazo HCT þar til kalíumpéttni hefur verið leiðrétt og hún helst stöðug. Þrátt fyrir að blóðkalíumlækkun geti komið fram við notkun þvagræsilyfja af flokki tíaziða, getur samhliða meðferð með aliskireni dregið úr þeirri blóðkalíumlækkun. Hætta á blóðkalíumlækkun er meiri hjá sjúklingum með skorpulífur, sjúklingum sem fá kröftug þvaglát, sjúklingum sem taka inn ófullnægjandi magn salta og sjúklingum sem fá samhliða meðferð með barksterum eða nýrnahettubarkarörvandi hormón (ACTH) (sjá kafla 4.5 og 4.8).

Á hinn bóginn hefur aukning kalíums í sermi sést í tengslum við notkun aliskirens eftir markaðssetningu og hún getur aukist enn frekar við samhliða notkun annarra lyfja sem verka á renín-angiótensín-aldósterónkerfið eða bólgueyðandi gigtarlyfja (NSAID). Ef samhliða gjöf er talin nauðsynleg er ráðlagt, samkvæmt hefðbundnu vinnulagi, að meta reglulega nýrnastarfsemi þar með talið að mæla blóðsölt í sermi. Ekki má nota aliskiren samhliða ACE hemlum eða angiótensín II viðtakablokkum hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi ($GFR < 60 \text{ ml/mín./1,73 m}^2$) (sjá kafla 4.3, 4.5 og 4.8).

Tíazíð þvagræsilyf geta leitt til blóðnatríumlækkunar og blóðlýtingar af völdum blóðklóriðlækkunar og þau geta einnig aukið blóðnatríumlækkun sem þegar er til staðar. Blóðnatríumlækkun með einkennum frá taugakerfi (ógleði, vaxandi rugli, sinnuleysi) hefur komið fram. Einungis skal hefja meðferð með hýdróklórtíazíði eftir að blóðnatríumlækkun, sem þegar er til staðar, hefur verið leiðrétt. Ef veruleg eða hröð blóðnatríumlækkun kemur fram meðan á meðferð með Riprazo HCT stendur, skal stöðva meðferð þar til þéttni natríums í blóði er aftur orðin eðlileg.

Ekkert bendir til þess að Riprazo HCT dragi úr eða komi í veg fyrir blóðnatríumlækkun vegna þvagræsilyfja. Klóríðskortur er almennt vægur og þarfnast yfirleitt ekki meðferðar.

Hafa skal reglulegt eftirlit með jafnvægi blóðsalta, sérstaklega kalíums, natríums og magnesíums, hjá öllum sjúklingum sem fá tíazíð þvagræsilyf.

Tíazíð draga úr útskilnaði kalsíums í þvagi og geta valdið smávægilegri, ósamfelldri hækkun kalsíums í sermi án þess að þekktar truflanir á efnaskiptum kalsíums séu til staðar. Sjúklingar með blóðkalsíumhækkun mega ekki nota Riprazo HCT og einungis skal nota það eftir að blóðkalsíumhækkun sem er til staðar hefur verið leiðrétt. Stöðva skal meðferð með Riprazo HCT ef blóðkalsíumhækkun kemur fram meðan á meðferð stendur. Hafa skal reglulegt eftirlit með sermisþéttni kalsíums meðan á meðferð með tíazíðum stendur. Veruleg blóðkalsíumhækkun getur bent til dulinnar ofstarfsemi í kalkkirtlum. Hætta skal meðferð með tíazíðum áður en virkni kalkkirtla er rannsökuð.

Skert nýrnastarfsemi og nýrnaígræðsla

Tíazíð þvagræsilyf geta valdið auknu köfnunarefni í blóði hjá sjúklingum með langvinnan nýrnasjúkdóm. Þegar Riprazo HCT er notað hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, er ráðlagt að hafa reglulegt eftirlit með þéttni blóðsalta í sermi, þar með talið kalíums, kreatínins og þvagsýru. Ekki má nota Riprazo HCT hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi eða þvagþurrð (sjá kafla 4.3).

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta nýrnastarfsemi ($GFR \geq 30 \text{ ml/mín./1,73 m}^2$).

Engin reynsla er af notkun Riprazo HCT hjá sjúklingum sem nýlega hafa gengist undir nýrnaígræðslu.

Eins og við á um önnur lyf sem verka á renín-angiotensín kerfið, skal gæta varúðar þegar aliskiren er gefið sjúklingum með sjúkdóma sem geta valdið skertri nýrnastarfsemi, svo sem blóðþurrð (t.d. vegna blóðmissis, verulegs eða langvarandi niðurgangs, langvarandi uppkasta o.s.frv.), hjartasjúkdómum, lifrarsjúkdómum, sykursýki eða nýrnasjúkdómum. Ekki má nota aliskiren samhliða ACE hemlum eða angiotensín II viðtakablokkum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi ($GFR < 60 \text{ ml/mín./1,73 m}^2$). Greint hefur verið frá bráðri nýrnabilun, sem gengur til baka þegar meðferð er hætt, hjá sjúklingum í áhættuhóp sem fengið hafa aliskiren eftir markaðssetningu þess. Ef fram koma einhver merki um nýrnabilun skal tafarlaust hætta meðferð með aliskireni.

Skert lifrastarfsemi

Gæta skal varúðar við notkun tíazíða hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi eða versnandi lifrarsjúkdóm, því minniháttar breytingar á vökva- og saltajafnvægi geta valdið lifrardái. Ekki þarf að aðlaga upphafsskammt hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta lifrastarfsemi. Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Riprazo HCT hjá sjúklingum með verulega skerta lifrastarfsemi. Vegna hýdróklórtíazíð innihaldsins má ekki nota Riprazo HCT hjá sjúklingum með verulega skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 4.3 og 5.2).

Engin klínísk reynsla er af notkun Riprazo HCT hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi.

Í meðallagi öflugir P-gp hemlar

Samhliða notkun 300 mg af aliskireni og 200 mg af ketoconazoli olli 76% aukningu á AUC fyrir aliskiren og samhliða notkun 300 mg af aliskireni og 240 mg af verapamili olli 97% aukningu á AUC fyrir aliskiren. Því skal gæta varúðar þegar aliskiren er notað með í meðallagi öflugum P-gp hemlum eins og ketoconazoli eða verapamili (sjá kafla 4.5).

Ósæðar- og míturlokubrenslis, ofvaxtarhjärtavöðvakvilli með teppu

Eins og við á um önnur æðavíkkandi lyf, skal gæta varúðar hjá sjúklingum með ósæðar- eða míturlokubrenslis eða ofvaxtarhjärtavöðvakvilla með teppu.

Nýrnslagæðarþrenslis og nýrnaháþrýstingur

Engar klínískar rannsóknir með samþanburðarhópi liggja fyrir varðandi notkun Riprazo HCT hjá sjúklingum með nýrnslagæðarþrenslis öðrum eða báðum megin eða sem eru með eitt nýra og nýrnslagæðarþrenslis. Hins vegar, eins og við á um önnur lyf sem verka á renín-angiótensín kerfið, er aukin hætt á skertri nýrnastarfsemi, þar með talið bráðri nýrnabilun, þegar sjúklingar með nýrnslagæðarþrenslis eru meðhöndlaðir með aliskireni. Því skal gæta varúðar hjá þessum sjúklingum. Ef nýrnabilun kemur fram skal hætta meðferð.

Rauðir úlfar

Greint hefur verið frá því að þvagræsilyf af flokki tíazíða, þ.m.t. hýdróklórtíazíð, geti valdið versnun eða virkjun rauðra úlfa.

Áhrif á efnaskipti og innkirtla

Þvagræsilyf af flokki tíazíða, þ.m.t. hýdróklórtíazíð, geta breytt sykurboli og aukið þéttni kólesteróls, þriglýseríða og þvagsýru í sermi. Hjá sjúklingum með sykursýki getur þurft að breyta skömmtum insúlíns eða sykursýkilyfja til inntöku. Ekki má nota Riprazo HCT samhliða angiótensín II viðtakablokkum eða ACE hemlum hjá sjúklingum með sykursýki (sjá kafla 4.3).

Vegna hýdróklórtíazíðhlutans, má ekki nota Riprazo HCT þegar þvagsýruhækkun í blóði með einkennum er til staðar (sjá kafla 4.3). Hýdróklórtíazíð getur aukið magn þvagsýru í sermi vegna minnkaðrar úthreinsunar þvagsýru og getur þannig valdið enn meiri þvagsýruhækkun í blóði og þar með þvagsýrugigt hjá sjúklingum sem eru næmir fyrir því.

Tíazíð draga úr útskilnaði kalsíums í þvagi og geta valdið smávægilegri, ósamfelldri hækkun kalsíums í sermi án þess að þekktar truflanir á efnaskiptum kalsíums séu til staðar. Sjúklingar með blóðkalsíumhækkun mega ekki nota Riprazo HCT og einungis skal nota það eftir að blóðkalsíumhækkun sem er til staðar, hefur verið leiðrétt. Stöðva skal meðferð með Riprazo HCT ef blóðkalsíumhækkun kemur fram meðan á meðferð stendur. Hafa skal reglulegt eftirlit með sermisþéttni kalsíums meðan á meðferð með tíazíðum stendur. Veruleg blóðkalsíumhækkun getur bent til dulinnar ofstarfsemi í kalkkirtlum. Hætta skal meðferð með tíazíðum áður en virkni kalkkirtla er rannsökuð.

Ljósnaemi

Greint hefur verið frá tilvikum um ljósnaemisviðbrögð við meðferð með þvagræsilyfjum af flokki tíazíða (sjá kafla 4.8). Ef ljósnaemisviðbrögð koma fram meðan á meðferð með Riprazo HCT stendur er mælt með því að stöðva meðferðina. Ef talið er nauðsynlegt að hefja aftur meðferð með þvagræsilyfi, er mælt með því að svæði sem eru útsett fyrir sólarljósi eða tilbúnum UVA geislum séu varin.

Bráð þrönghornsgláka

Í tengslum við notkun hýdróklórtíaziðs, sem er súlfónamíð, hafa komið fram viðbrögð sem leitt hafa til bráðrar tímabundinnar þrængingar ljósops og bráðrar þrönghornsgláku. Einkennin eru m.a. brátt tilkomin minnkuð sjónskerpa eða verkir í augum og yfirleitt koma þau innan nokkurra klukkustunda eða innan nokkurra vikna frá því að meðferð hefst. Ómeðhöndluð bráð þrönghornsgláka getur leitt til óafturkræfs sjóntaps. Aðalmeðferðin er að stöðva notkun hýdróklórtíaziðs eins hratt og hægt er. Nauðsynlegt getur verið að íhuga skjóta lyfjameðferð eða skurðaðgerð ef augnþrýstingurinn er áfram hár. Áhættuþættir bráðrar þrönghornsgláku geta m.a. verið saga um ofnæmi fyrir súlfónamíðum og penicillínofnæmi.

Almennt

Ef fram kemur mikill og viðvarandi niðurgangur skal stöðva meðferð með Riprazo HCT.

Eins og við á um öll blóðþrýstingslækkandi lyf, getur mikil lækkun á blóðþrýstingi hjá sjúklingum með blóðþurrðar hjartakvilla eða blóðþurrðar kransæðasjúkdóm valdið hjartadrepri eða heilaáfalli.

Ofnæmisviðbrögð gegn hýdróklórtíaziði geta komið fram hjá sjúklingum, en eru líklegri hjá sjúklingum með ofnæmi og astma.

Hjálparefni

Riprazo HCT inniheldur mjólkursykur. Sjúklingar með galaktósaóþol, Lappaktasaskort eða vanfrásog glúkósa-galaktósa, sem eru mjög sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki nota lyfið.

Riprazo HCT inniheldur hveitisterku. Sjúklingar með glútenóþol mega nota lyfið. Sjúklingar með ofnæmi fyrir hveiti (sem er ekki það sama og glútenóþol) skulu ekki nota lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Upplýsingar um milliverkanir Riprazo HCT

Lyf sem hafa áhrif á þéttni kalíums í sermi: Kalíumsparandi áhrif aliskirens draga úr kalíumlosandi áhrifum hýdróklórtíaziðs. Hins vegar er búist við að önnur lyf sem tengjast kalíumtapi og blóðkalíumlækkun (t.d. önnur kalíumlosandi þvagræsilyf, barksterar, hægðalyf, ACTH (adrenocorticotrophic hormone), amfotericin, carbenoxolon, penicillin G, salicylsýra og afleiður) auki þessi áhrif hýdróklórtíaziðs á kalíum í sermi. Hins vegar getur samhliða notkun annarra lyfja sem hafa áhrif á renín-angiótensín-aldósterónkerfið, bólgueyðandi gigtarlyfja eða efna sem auka þéttni kalíums í sermi (t.d. kalíumsparandi þvagræsilyfja, kalíumuppbótar, saltauppbótar sem inniheldur kalíum, heparíns), orsakað aukningu kalíums í sermi. Ef samhliða lyfjagjöf með lyfi sem hefur áhrif á þéttni kalíums í sermi er talin nauðsynleg er ráðlegt að gæta varúðar. Ekki má nota aliskiren samhliða angiótensín II viðtakablokkum eða ACE hemlum hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi ($GFR < 60 \text{ ml/min./1,73 m}^2$) og slík samhliða notkun er ekki ráðlögð hjá öðrum sjúklingum (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.1).

Lyf sem eru viðkvæm fyrir kalíumþéttni í sermi: Mælt er með reglubundnu eftirliti með þéttni kalíums í sermi þegar Riprazo HCT er gefið með lyfjum sem raskanir á þéttni kalíums í sermi hafa áhrif á (t.d. digitalisglúkósíðar, lyf við hjartsláttartruflunum).

Bólgueyðandi verkjalyf (NSAID), þ.m.t. sértækir cýklóoxýgenasa-2 hemlar (COX-2 hemlar), acetylsalicylsýra og ósértæk bólgueyðandi verkjalyf (NSAID): Eins og við á um önnur lyf sem hafa áhrif á renín-angiótensín kerfið, geta bólgueyðandi gigtarlyf dregið úr blóðþrýstingslækkandi áhrifum aliskirens. Bólgueyðandi gigtarlyf geta einnig dregið úr þvagræsandi og blóðþrýstingslækkandi áhrifum hýdróklórtíaziðs.

Hjá sumum sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjúklingar með ofþornun og aldraðir sjúklingar) geta aliskiren og hýdróklórtíazið, notuð samhliða bólgueyðandi gigtarlyfjum, valdið frekari skerðingu á nýrnastarfsemi, þar með talið hugsanlega bráðri nýrnabilun, sem yfirleitt gengur til baka. Því skal gæta varúðar þegar Riprazo HCT er notað samhliða bólgueyðandi gigtarlyfjum, einkum hjá öldruðum sjúklingum.

Önnur blóðþrýstingslækkandi lyf: Blóðþrýstingslækkandi áhrif Riprazo HCT geta aukist þegar það er notað samhliða öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum.

Frekari upplýsingar um milliverkanir aliskirens

Ekki má nota aliskiren samhliða angíótensín II viðtakablokkum eða ACE hemlum hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (GFR < 60 ml/mín./1,73 m²) og slík samhliða notkun er ekki ráðlögð hjá öðrum sjúklingum (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.1).

Efnasambönd sem rannsökuð hafa verið í klínískum lyfjahvarfarannsóknum á aliskireni eru acenocoumarol, atenolol, celecoxib, fenofibrat, pioglitazon, allopurinol, isosorbid-5-mononitrat, digoxin, metformin, amlodipin, atorvastatin, cimetidin og hýdróklórtíazíð. Engar klínískt mikilvægar milliverkanir hafa komið fram. Þar af leiðandi er ekki nauðsynlegt að breyta skömmtum aliskirens eða þessara lyfja sem gefin eru samhliða.

P-glykóprótein milliverkanir: MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) reyndist vera helsta útflæðiskerfið sem átti þátt í frásogi aliskirens í þörmum og útskilnaði þess í galli í forklínískum rannsóknum. Rifampicin sem er hvati P-gp, minnkaði aðgengi aliskirens um u.þ.b. 50% í klínískri rannsókn. Aðrir hvatar P-gp (jóhannesarjurt) geta dregið úr aðgengi aliskirens. Þrátt fyrir að þetta hafi ekki verið rannsakað fyrir aliskiren, er vitað að P-gp stjórnar einnig upptöku ýmissa hvarfefna í vefjum og að P-gp hemlar geta aukið styrkhlutfall milli vefja og plasma. Því má vera að P-gp hemlar auki þétti í vefjum meira en í plasma. Tilhneiging til milliverkana við lyf á P-gp seti mun líklega ráðast af því hve mikil hömlun er á flutningskerfinu.

Öflugir P-gp hemlar: Milliverkanarannsókn með stökum skammti hjá heilbrigðum einstaklingum hefur sýnt að ciclosporin (200 og 600 mg) eykur C_{max} fyrir aliskiren 75 mg um það bil 2,5-falt og AUC um það bil 5-falt. Vera má að aukningin sé meiri eftir því sem skammtar aliskirens eru stærri. Itraconazol (100 mg) eykur AUC fyrir aliskiren (150 mg) 6,5-falt og C_{max} 5,8-falt, hjá heilbrigðum einstaklingum. Því má ekki nota aliskiren og öflugar P-gp hemla samhliða (sjá kafla 4.3).

Í meðallagi öflugir P-gp hemlar: Samhliða notkun ketoconazols (200 mg) og aliskirens (300 mg) olli 76% aukningu á AUC fyrir aliskiren og samhliða notkun verapamils (240 mg) og aliskirens (300 mg) olli 97% aukningu á AUC fyrir aliskiren. Þúist er við að breyting á plasmabéttni aliskirens, þegar ketoconazol eða verapamil er til staðar, sé innan þeirra marka sem fram kæmu ef skammtur aliskirens væri tvöfaldaður. Allt að 600 mg skammtar af aliskireni, þ.e. tvöfaldur ráðlagður hámarksmeðferðarskammtur, hafa þólast vel í klínískum samanburðarrannsóknum. Forklínískar rannsóknir gefa til kynna að samhliða notkun aliskirens og ketoconazols auki frásog aliskirens í meltingarvegi og dragi úr útskilnaði þess í galli. Því skal gæta varúðar þegar aliskiren er notað samhliða ketokonazoli, verapamili eða öðrum í meðallagi öflugum P-gp hemlum (clarithromycin, telithromycin, erythromycin, amiodaron).

P-gp hvarfefni eða vægir hemlar: Engar mikilvægar milliverkanir við atenolol, digoxin, amlodipin eða cimetidin hafa komið fram. Þegar aliskiren (300 mg) var gefið ásamt atorvastatini (80 mg), jukust AUC og C_{max} fyrir aliskiren við jafnvægi, um 50%.

Hemlar fjölpeptíða sem flytja lífrænar anjónir: Forklínískar rannsóknir benda til þess að aliskiren geti verið hvarfefni fjölpeptíða sem flytja lífrænar anjónir. Þess vegna er hugsanlegt að fram komi milliverkanir milli hemla fjölpeptíða sem flytja lífrænar anjónir og aliskirens við samhliða notkun (sjá milliverkanir við greipaldinsafa).

Greipaldinsafi: Neysla greipaldinsafa með aliskireni olli minnkun á AUC og lækkun á C_{max} fyrir aliskiren. Samhliða notkun með aliskireni 150 mg olli 61% minnkun á AUC fyrir aliskiren og samhliða notkun með aliskireni 300 mg olli 38% minnkun á AUC fyrir aliskiren. Þessi minnkun er líklega vegna hömlunar greipaldinsafa á upptöku aliskirens í meltingarvegi sem stjórnast af fjölpeptíðum sem flytja lífrænar anjónir (Organic Anion Transporting Polypeptides). Þess vegna, sökum hættu á meðferðarbresti, skal ekki neyta greipaldinsafa með Riprazo HCT.

Furosemíð: Þegar aliskiren var gefið samhliða furosemíði, minnkaði AUC fyrir furosemíð um 28% og C_{max} um 49%. Því er mælt með að fylgst sé með verkuninni, þegar verið er að hefja og aðlaga meðferð með furosemíði, til að koma í veg fyrir hugsanlega vannýtingu furosemíðs við klínískar aðstæður þar sem blóðrúmmál er of mikið (volume overload).

Warfarin: Ekki hefur verið lagt mat á áhrif aliskirens á lyfjahvörf warfarins.

Milliverkanir við fæðu: Sýnt hefur verið fram á að fituríkar máltíðir draga verulega úr frásogi aliskirens.

Frekari upplýsingar um milliverkanir hýdróklórtíaziðs

Milliverkanir geta komið fram þegar eftirtalin lyf eru gefin samhliða þvagræsilyfjum af flokki tíaziða:

Lítíum: Tíazið draga úr úthreinsun lítíums um nýru, því getur hýdróklórtíazið aukið líkurnar á lítíumeitrun. Samhliða notkun lítíums og hýdróklórtíaziðs er ekki ráðlögð. Ef nauðsynlegt reynist að nota þessi lyf samhliða er ráðlagt að viðhafa náði eftirlit með sermispéttni lítíums meðan á samhliða meðferðinni stendur.

Lyf sem gætu valdið torsades de pointes: Vegna hættu á blóðkalíumlækkun skal gefa hýdróklórtíazið með varúð þegar það er gefið í tengslum við lyf sem geta valdið *torsades de pointes*, sérstaklega lyf við hjartsláttaróreglu í flokki Ia og flokki III og sum geðrofslyf.

Lyf sem hafa áhrif á natriúmpéttni í sermi: Áhrif þvagræsilyfja til blóðnatriúmlækkunar geta aukist við samhliða gjöf lyfja svo sem þunglyndislyfja, geðrofslyfja, flogaveikilyfja o.s.frv. Gæta skal varúðar við langtímanotkun þessara lyfja.

Blóðþrýstingshækkandi amín (t.d. noradrenalin og adrenalin): Hýdróklórtíazið geta dregið úr svörun við blóðþrýstingslækkandi amínum svo sem noradrenalin. Klínískt mikilvægi þessara áhrifa er ekki fullþekkt og ekki nægilega mikið til þess að útiloka notkun þeirra.

Digoxín og aðrir digitalisglýkósíðar: Blóðkalíumlækkun eða blóðmagnesíumlækkun af völdum tíaziða geta komið fram sem aukaverkanir og aukið hættu á hjartsláttartruflunum af völdum digitalis.

D-vítamín og kalsíumsölt: Samhliða notkun þvagræsilyfja af flokki tíaziða, þ.m.t. hýdróklórtíaziðs, og D-vítamíns eða kalsíumsalta getur aukið hækkun á péttni kalsíums í sermi. Samhliða notkun þvagræsilyfja af flokki tíaziða getur leitt til blóðkalsíumhækkunar hjá sjúklingum sem eru útsettir fyrir blóðkalsíumhækkun (t.d. vegna kalkvakaóhófs, illkynja sjúkdóms eða D-vítamín miðlaðs sjúkdómsástands) með því að auka endurupptöku kalsíums í nýrnarpíplum.

Lyf við sykursýki (t.d. insúlín og sykursýkilyf til inntöku): Tíazið geta breytt sykurþoli. Nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammta sykursýkilyfja (sjá kafla 4.4). Gæta skal varúðar við notkun metformíns vegna hættu á mjólkursýrublóðsýringu af völdum mögulegrar starfrænnar nýrnabilunar í tengslum við notkun hýdróklórtíaziðs.

Beta-blokkar og diazoxid: Samhliða notkun þvagræsilyfja af flokki tíaziða, þ.m.t. hýdróklórtíaziðs, og beta-blokka getur aukið hættuna á blóðsykurshækkun. Þvagræsilyf af flokki tíaziða, þ.m.t. hýdróklórtíazið, geta aukið blóðsykurshækkandi áhrif diazoxíds.

Lyf til meðferðar við þvagsýrugigt: Aðlögun á skammti lyfja sem auka útskilnað þvagsýru getur verið nauðsynleg vegna þess að hýdróklórtíazið getur aukið sermispéttni þvagsýru. Nauðsynlegt getur verið að stækka skammta probenecíds eða sulfínpyrazons. Samhliða notkun með þvagræsilyfjum af flokki tíaziða, þ.m.t. hýdróklórtíaziði, getur aukið tíðni ofnæmis fyrir allopurinoli.

Andkólinvirk lyf og önnur lyf sem hafa áhrif á hreyfingar meltingarvegar: Andkólinvirk lyf (t.d. atropín, biperiden) geta aukið aðgengi þvagræsilyfja af flokki tíaziða, vegna minni hreyfinga meltingarvegar og hægari magatæmingar. Hins vegar er búist við að lyf sem auka hreyfingar meltingarvegans, svo sem cisaprid, geti dregið úr aðgengi þvagræsilyfja af flokki tíaziða.

Amantadin: Tíazið, þ.m.t. hýdróklórtíazið, geta aukið hættu á aukaverkunum af völdum amantadins.

Jónaskiptaresín: Colestyramin og colestipol draga úr frásogi tíazið þvagræsilyfja, þ.m.t. hýdróklórtíaziðs. Þetta getur leitt til þess að meðferðaráhrif tíazið þvagræsilyfja náist ekki. Hins vegar, ef skömmtun hýdróklórtíaziðs og resína er sett þannig upp að hýdróklórtíazið sé gefið að minnsta kosti 4 klst. áður eða 4-6 klst. eftir að resín eru gefin, gæti það haldið þessari milliverkun í lágmarki.

Frumueyðandi lyf: Tíazið, þ.m.t. hýdróklórtíazið, geta minnkað útskilnað frumueyðandi lyfja (t.d. cyclofosfamid, metotrexat) um nýru og aukið mergbælandi áhrif þeirra.

Vöðvaslakandi lyf sem ekki valda afskautun: Tíazið, þ.m.t. hýdróklórtíazið, auka verkun vöðvaslakandi lyfja, svo sem curareafleiðna.

Áfengi, barbitúröt og ávanabindandi verkjalyf: Samhliða gjöf tíazið þvagræsilyfja og efna sem einnig hafa blóðþrýstingslækkandi áhrif (t.d. með því að draga úr adrenvirkni í miðtaugakerfinu eða með því að hafa bein æðavíkkandi áhrif) getur aukið stöðubundinn lágþrýsting.

Metyldopa: Greint hefur verið frá einstökum tilvikum um blóðlýsublóðleysi hjá sjúklingum á samhliða meðferð með hýdróklórtíaziði og metyldopa.

Skuggaefni sem innihalda joð: Við vökvaskort vegna þvagræsimeðferðar er aukin hættu á bráðri nýrnabilun, sérstaklega þegar um er að ræða stóra skammta af skuggaefnum sem innihalda joð. Leiðréttu skal vökvajafnvægi fyrir gjöf skuggaefnisins.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Ekki liggja fyrir neinar upplýsingar um notkun aliskirens á meðgöngu. Aliskiren hafði ekki fósturskemmandi áhrif hjá rottum eða kaninum (sjá kafla 5.3). Önnur efnasambönd sem verka beint á renín-angiótensín-aldósterónkerfið hafa tengs á varlegum vansköpunum fósturs og nýburadauða þegar þau hafa verið notuð á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu. Takmörkuð reynsla er af meðferð með hýdróklórtíaziði á meðgöngu, einkum á fyrsta þriðjungi meðgöngu. Dýrarannsóknir eru ófullnægjandi.

Hýdróklórtíazið fer yfir fylgju. Á grundvelli lyfjafræðilegs verkunarháttar hýdróklórtíaziðs getur notkun þess á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu haft áhrif á flæði milli fósturs og fylgju og getur m.a. valdið gulu, truflunum á saltajafnvægi og blóðflagnafæð hjá fóstri eða nýbura.

Ekki á að nota hýdróklórtíazið við bjúg á meðgöngu, háþrýstingi á meðgöngu eða meðgöngueitrun vegna hættu á minnkaðu plasmarúmmáli og of litlu gegnumflæði blóðs um fylgju (placental hypoperfusion), án þess að hafa gagnleg áhrif á framgang sjúkdómsins.

Ekki á að nota hýdróklórtíazið við háþrýstingi af óþekktri orsök hjá þunguðum konum nema í mjög sjaldgæfum tilvikum þegar ekki er hægt að nota neina aðra meðferð.

Engar sértækar klínískar rannsóknir hafa verið gerðar á þessari samsetningu og ætti því ekki að nota Riprazo HCT á fyrsta þriðjungi meðgöngu eða handa konum sem ráðgera þungun og ekki má nota það á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.3). Ef þungun er ráðgerð skal skipta tímanlega yfir á aðra meðferð. Ef þungun uppgötvast meðan á meðferð stendur, skal stöðva meðferð með Riprazo HCT eins fljótt og hægt er.

Brjóstgjöf

Ekki er vitað hvort aliskiren skilst út í brjóstamjólki. Aliskiren skildist út í mjólk hjá mjólkandi rottum.

Hýdróklórtíazið skilst í litlu magni út í brjóstamjólki. Stórir skammtar af tíaziðum sem valda mikið auknum þvaglátum geta hamlað mjólkurmyndun.

Ekki er mælt með að nota Riprazo HCT meðan barn er haft á brjósti. Ef konur sem hafa barn á brjósti nota Riprazo HCT skal nota eins litla skammta og hægt er.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Ólíklegt er að Riprazo HCT hafi áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Við akstur og notkun véla skal samt sem áður hafa í huga að stundum getur komið fram sundl eða þreyta við blóðþrýstingslækkandi meðferð.

4.8 Aukaverkanir

Aliskiren/hýdróklórtíazíð samsetning

Riprazo HCT hefur verið metið með tilliti til öryggis í 9 klínískum rannsóknum hjá rúmlega 3.900 sjúklingum, þar á meðal voru fleiri en 700 meðhöndlaðir lengur en í 6 mánuði og 190 lengur en í 1 ár. Ekki komu í ljós nein tengsl milli tíðni aukaverkana og kyns, aldurs, líkamsþyngdarstuðuls, kynþáttar eða þjóðernis. Heildartíðni aukaverkana við meðferð með allt að 300 mg/25 mg af Riprazo HCT var svipuð og við meðferð með lyfleysu. Aukaverkanirnar voru yfirleitt vægar og tímabundnar og aðeins í sjaldgæfum tilvikum hefur þurft að hætta meðferðinni vegna þeirra. Algengasta aukaverkunin sem komið hefur fram við meðferð með Riprazo HCT er niðurgangur. Aukaverkanir sem greint hefur verið frá vegna hvors virka innihaldsefnisins í Riprazo HCT fyrir sig (aliskiren og hádróklórtíazíð) og tilgreindar eru í viðkomandi málsgreinum um hvort innihaldsefnið fyrir sig gætu einnig komið fram við meðferð með Riprazo HCT.

Tíðni aukaverkananna sem tilgreindar eru hér á eftir er skilgreind samkvæmt eftirfarandi: Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Meltingarfæri	
Algengar:	Niðurgangur

Niðurgangur: Niðurgangur er skammtaháð aukaverkun af aliskireni. Í klínískum samanburðarrannsóknum var tíðni niðurgangs hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Riprazo HCT 1,3% samanborið við 1,4% hjá sjúklingum sem fengu meðferð með aliskireni eða 1,9% hjá sjúklingum sem fengu meðferð með hádróklórtíazíði.

Kalíum í sermi: Í stórrí klínískri samanburðarrannsókn með lyfleysu vógu gagnstæð áhrif aliskirens (150 mg eða 300 mg) og hádróklórtíazíðs (12,5 mg eða 25 mg) á kalíum í sermi, því sem næst upp á móti hvort öðru hjá mörgum sjúklingum. Hjá öðrum sjúklingum voru önnur hvor áhrifin ríkjandi. Hafa skal reglubundið eftirlit með þéttni kalíums í sermi til að greina mögulegt ójafnvægi í blóðsöltum hjá sjúklingum í áættu, með reglulegu millibili (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Viðbótarupplýsingar um hvort virka innihaldsefnið fyrir sig

Aðrar aukaverkanir sem áður hefur verið greint frá varðandi annað virku innihaldsefnanna geta hugsanlega átt við um Riprazo HCT, jafnvel þótt þeirra hafi ekki orðið vart í klínískum rannsóknum.

Aliskiren

Heildartíðni aukaverkana af meðferð með allt að 300 mg af aliskireni var svipuð og við meðferð með lyfleysu. Aukaverkanirnar voru yfirleitt vægar og tímabundnar og aðeins í sjaldgæfum tilvikum hefur þurft að hætta meðferðinni vegna þeirra. Algengasta aukaverkunin er niðurgangur.

Aukaverkanir sem þekktar eru af völdum aliskirens eru tilgreindar í töflunni hér á eftir samkvæmt sömu venju og lýst er að ofan fyrir stöðluðu samsetninguna.

Taugakerfi	
Algengar:	Sundl
Æðar	
Sjaldgæfar:	Lágþrýstingur
Meltingarfæri	
Algengar:	Niðurgangur
Ónæmiskerfi	
Mjög sjaldgæfar:	Ofnæmisviðbrögð
Húð og undirhúð	
Sjaldgæfar:	Útbrot, verulegar aukaverkanir á húð, þar með talið eitrunardreplos húðþekju og áhrif á slímhúð í munni
Mjög sjaldgæfar:	Ofsabjúgur
Stoðkerfi og stoðvefur	
Algengar:	Liðverkir
Nýru og þvægfæri	
Sjaldgæfar:	Bráð nýrnabilun, skert nýrnastarfsemi
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
Sjaldgæfar:	Bjúgur á útlimum
Rannsóknaniðurstöður	
Algengar:	Blóðkalíumhækkun
Mjög sjaldgæfar:	Lækkun á hemóglóbíni, lækkun á hematókrít
Mjög sjaldgæfar:	Aukið magn kreatíníns í blóði

Ofsabjúgur og ofnæmisviðbrögð hafa komið fram við meðferð með aliskireni. Í klínískum samanburðarrannsóknum komu ofsabjúgur og ofnæmisviðbrögð mjög sjaldan fram við meðferð með aliskireni en tíðnin var sambærileg við meðferð með lyfleysu eða samanburðarlyfi.

Einnig hefur verið greint frá tilvikum um ofsabjúg eða einkennum sem benda til ofsabjúgs (þroti í andliti, vörum, koki og/ eða tungu) eftir markaðssetningu. Þó nokkrir þessara sjúklinga höfðu áður fengið ofsabjúg eða einkenni sem bentu til ofsabjúgs, í sumum tilvikum í kjölfar notkunar annarra lyfja sem geta valdið ofsabjúg, þar með talið blokka á renín-angiótensín-aldoésterónkerfið (ACE hemla eða angiótensín viðtakablokka).

Einnig hefur verið greint frá ofnæmisviðbrögðum eftir markaðssetningu lyfsins.

Ef fram koma einhver einkenni sem benda til ofnæmiseinkenna/ofsabjúgs (einkum öndunarerfiðleikar eða kyngingarerfiðleikar, útbrot, kláði, ofsakláði eða þroti í andliti, á útlimum, í augum, á vörum og/ eða í tungu, sundl) skulu sjúklingar hætta meðferð og hafa samband við lækni (sjá kafla 4.4).

Greint hefur verið frá liðverkjum eftir markaðssetningu lyfsins. Í sumum tilvikum komu þeir fram sem hluti af ofnæmisviðbrögðum.

Hemóglóbín og hematókrít: Fram kom lítilsháttar lækkun á hemóglóbíni og hematókrít (meðaltalsminnkun u.þ.b. 0,05 mmól/l og 0,16 rúmmálsprósent, tilgreint í sömu röð). Enginn sjúklingur hætti meðferð vegna blóðleysis. Þessi áhrif koma einnig fram við notkun annarra efna sem verka á renín-angiótensín kerfið, t.d. ACE hemlar og angiótensín viðtakablokkar.

Kalíum í sermi: Aukning á þétni kalíums í sermi hefur komið fram við meðferð með aliskireni og getur aukist enn frekar við samhliða notkun annarra lyfja sem verka á renín-angiótensín-aldoésterónkerfið eða bólgueyðandi gigtarlyfja. Ef samhliða gjöf er talin nauðsynleg er ráðlagt, samkvæmt hefðbundnu vinnulagi, að meta reglulega nýrnastarfsemi þar með talið að mæla blóðsölt í sermi. Ekki má nota aliskiren samhliða angiótensín II viðtakablokkum eða ACE hemlum hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (GFR < 60 ml/mín./1,73 m²) og slík samhliða notkun er ekki ráðlögð hjá öðrum sjúklingum (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.1).

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá skertri nýrnastarfsemi og tilvikum um bráða nýrnabilun hjá sjúklingum í áhættuhópi (sjá kafla 4.4). Einnig hefur verið greint frá bjúg á útlimum, aukningu á kreatíníni í blóði og verulegum aukaverkunum á húð, þar með talið eitrunardreplosi húðþekju og áhrifum á slímhúð í munni.

Hýdróklórtíazíð

Hýdróklórtíazíð hefur verið mikið notað í mörg ár, oft í stærri skömmtum en þeim sem eru í Riprazo HCT. Greint hefur verið frá eftirtöldum aukaverkunum hjá sjúklingum á meðferð með tíazíð þvagræsilyfjum einum sér, þar með talið hýdróklórtíazíði:

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

Blóð og eitlar

Mjög sjaldgæfar:	Blóðflagnafæð, stundum ásamt purpura
Koma örsjaldan fyrir:	Kyrningaleysi, beinmergsbæling, rauðalosblóðleysi, hvítfrumnafæð
Tíðni ekki þekkt:	Vanmyndunarblóðleysi

Ónæmiskerfi

Koma örsjaldan fyrir:	Ofnæmi
-----------------------	--------

Efnaskipti og næring

Mjög algengar:	Blóðkalíumlækkun
Algengar:	Þvagsýruhækkun, blóðmagnesiumlækkun, blóðnatríumlækkun
Mjög sjaldgæfar:	Blóðkalsíumlækkun, blóðsykurshækkun, versnun sykkurefnaskipta
Koma örsjaldan fyrir:	Blóðlýting af völdum blóðklóríðlækkunar

Geðræn vandamál

Mjög sjaldgæfar:	Punglyndi, svefntruflanir
------------------	---------------------------

Taugakerfi

Mjög sjaldgæfar:	Sundl, höfuðverkur, dofi/náladofi
------------------	-----------------------------------

Augu

Mjög sjaldgæfar:	Sjónskerðing
Tíðni ekki þekkt:	Bráð þrönghornsglaka

Hjarta

Mjög sjaldgæfar:	Hjartsláttartruflanir
------------------	-----------------------

Æðar

Algengar:	Réttstöðulágþrýstingur
-----------	------------------------

Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti

Koma örsjaldan fyrir:	Andnauð (þar með talið lungnabólga og lungnabjúgur)
-----------------------	---

Meltingarfæri

Algengar:	Minnkuð matarlyst, væg ógleði og uppköst
Mjög sjaldgæfar:	Óþægindi í kyð, hægðatregða, niðurgangur
Koma örsjaldan fyrir:	Brisbólga

Lifur og gall

Mjög sjaldgæfar:	Gallteppa í lifur, gula
------------------	-------------------------

Húð og undirhúð

Algengar:	Ofsakláði og annars konar útbrot
Mjög sjaldgæfar:	Ljósæmisviðbrögð
Koma örsjaldan fyrir:	Viðbrögð í húð sem líkjast rauðum úlfum, endurvakning á rauðum úlfum í húð, æðabólga með drep og drep í húðþekju
Tíðni ekki þekkt:	Regnbogaroðapöt

Stoðkerfi og stoðvefur

Tíðni ekki þekkt:	Vöðvakippir
-------------------	-------------

Nýru og þvagfæri

Tíðni ekki þekkt:	Skert nýrnastarfsemi, bráð nýrnabilun
-------------------	---------------------------------------

Æxlunarfæri og brjóst

Algengar:	Getuleysi
-----------	-----------

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Tíðni ekki þekkt:	Þróttleysi, hiti
-------------------	------------------

Rannsóknaniðurstöður

Mjög algengar:	Aukning kólesteróls og þrigglýseríða
Mjög sjaldgæfar:	Sykurmiga

4.9 Ofskömmtun

Engar upplýsingar liggja fyrir um meðferð við ofskömmtun Riprazo HCT. Líklegasta birtingarmynd ofskömmtunar myndi vera lágþrýstingur, sem tengist blóðþrýstingslækkandi verkun aliskirens.

Ofskömmtun með hýdróklórtíaziði tengist minnkun á blóðsöltum (blóðkalíumlækkun, blóðklóríðalækkun, blóðnatríumlækkun) og ofþornun vegna mikillar þvagræsingar. Algengustu einkenni ofskömmtunar eru ógleði og svefnhöfði. Blóðkalíumlækkun getur valdið vöðvakippum og/eða áberandi hjartsláttartruflunum í tengslum við samhliða notkun með digitalis glýkósíðum eða ákveðnum lyfjum við hjartsláttartruflunum. Ef fram kemur lágþrýstingur með einkennum, skal hefja stuðningsmeðferð.

Í rannsókn sem gerð var hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi á blóðskilunarmeðferð, var úthreinsun við skilun lítil (< 2% af úthreinsun eftir inntöku). Því er skilun ekki fullnægjandi til að meðhöndla of mikla útsetningu fyrir aliskireni.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Renín hemlar (aliskiren) í blöndum með þvagræsilyfjum (hýdróklórtíazið), ATC flokkur: C09XA52.

Riprazo HCT sameinar tvö blóðþrýstingslækkandi lyf til að ná stjórn á blóðþrýstingi hjá sjúklingum með háþrýsting af óþekktri orsök. Aliskiren tilheyrir flokki lyfja sem hefur beina hömlun á renín og hýdróklórtíazið tilheyrir þvagræsilyfjum af flokki tíaziða. Samsetning þessara lyfja hefur samleggjandi blóðþrýstingslækkandi verkun, sem lækkar blóðþrýstinginn meira en hvort lyfið fyrir sig.

Aliskiren

Aliskiren, sem er ekki peptíð og er virkt eftir inntöku, hefur öfluga, sértæka og beina hömlun á renín í mönnum.

Með því að hamla ensíminu renín, hamlar aliskiren renín-angiótensín-aldoesterónkerfinu þegar það verður virkt, með því að hindra umbreytingu angiotensínógens í angiotensín I og draga úr þéttni angiotensíns I og angiotensíns II. A meðan önnur lyf sem hafa hamlandi áhrif á renín-angiótensín-aldoesterónkerfið (ACE hemlar og angiotensín II viðtakablokkar) valda aukinni renínvirkni í plasma, dregur aliskiren úr renínvirkni í plasma hjá sjúklingum með háþrýsting um u.þ.b. 50-80%. Samsvarandi minnkun kom fram þegar aliskiren var notað ásamt öðrum blóðþrýstingslækkandi efnum. Klínískt mikilvægi áhrifa á renínvirkni í plasma er, enn sem komið er, ekki þekkt.

Þegar aliskiren var gefið sjúklingum með háþrýsting í skömmtunum 150 mg eða 300 mg einu sinni á sólarhring, varð viðvarandi, skammtaháð lækkun bæði á slagbils- og lagbilsþrýstingi allan þann tíma, þ.e. 24 klst., sem leið milli skammta (ávinningur var enn til staðar snemma morguns) og meðaltalsgildi hlutfalls mestu og minnstu lagbilssvörunar var allt að 98% við 300 mg skammt. 85 til 90% af hámarks blóðþrýstingslækkandi verkun kom fram eftir 2 vikur. Blóðþrýstingslækkandi verkun hélst við langtímameðferð (12 mánuðir) og var óháð aldri, kyni, líkamsþyngdarstuðli og þjóðerni.

Gerðar hafa verið rannsóknir á samsettum meðferðum þar sem aliskireni er bætt við þvagræsilyfið hýdróklórtíazið, kalsíumgangalokann amlodipín og beta-blokkann atenolól. Þessar samsetningar voru áhrifaríkar og þoldust vel.

Verkun og öryggi meðferðar sem byggist á aliskireni var borið saman við meðferð sem byggist á ramiprili í rannsókn á jafngildi (non-inferiority) sem stóð yfir í 9 mánuði hjá 901 öldruðum sjúklingi (≥ 65 ára) með slagbilsháprýsting af óþekktri orsök. Gefið var aliskiren 150 mg eða 300 mg á sólarhring eða ramipril 5 mg eða 10 mg á sólarhring, í 36 vikur ásamt valfrjálsri viðbótarmeðferð með hýdróklórtiazíði (12,5 mg eða 25 mg) í viku 12 og amlodipini (5 mg eða 10 mg) í viku 22. Á 12 vikna tímabilinu lækkaði meðferð með aliskireni einu sér slagbils-/lagbilsþrýsting um 14,0/5,1 mmHg, samanborið við 11,6/3,6 mmHg hjá þeim sem fengu ramipril, sem er í samræmi við að aliskiren sé jafnvirkt (non-inferior) og ramipril við skammtana sem valdir voru og munurinn á slagbils- og lagbilsþrýstingi var tölfræðilega marktækur. Þolanleiki var sambærilegur á milli meðferðarhópanna, en oftast var greint frá hósta hjá þeim sem fengu ramipril en þeim sem fengu aliskiren (14,2% samanborið við 4,4%) á meðan niðurgangur var algengari hjá þeim sem fengu aliskiren en þeim sem fengu ramipril (6,6% samanborið við 5,0%).

Í rannsókn sem stóð yfir í 8 vikur hjá 754 öldruðum sjúklingum (≥ 65 ára) og háöldruðum sjúklingum (30% ≥ 75 ára) með háþrýsting ollu 75 mg, 150 mg og 300 mg skammtar af aliskireni tölfræðilega marktækt meiri lækkan á blóðþrýstingi (bæði slagbils og lagbils) en lyfleysa. Ekki komu fram aukin blóðþrýstingslækkandi áhrif af 300 mg af aliskireni samanborið við 150 mg af aliskireni. Allir þrír skammtarnir þoldust vel bæði hjá öldruðum og háöldruðum sjúklingum.

Engar vísbendingar hafa komið fram um lágþrýsting eftir fyrsta skammt og engin áhrif á hjartsláttarhraða hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir í klíniskum samanburðarrannsóknum. Þegar meðferð var hætt varð blóðþrýstingurinn smám saman, á nokkrum vikum, sá sami og í upphafi og engar vísbendingar voru um skyndilega hækkun (rebound effect) blóðþrýstings eða reninvirkni í plasma.

Í rannsókn sem stóð yfir í 36 vikur hjá 820 sjúklingum með vanstarfsemi vinstri slegils ásamt blóðþurrð (ischemic left ventricular dysfunction), komu ekki fram neinar breytingar á sleglum, metið með rúmmáli vinstri slegils við lok slagbils, vegna aliskiren; samanborið við lyfleysu til viðbótar við aðra meðferð.

Samanlögð tíðni dauðsfalla af völdum hjarta- og æðasjúkdóma, sjúkrahúsinnlagna vegna hjartabilunar, endurtekinnna hjartaáfalla, heilaslags og skyndi dauða, í þeim tilvikum sem endurlífgun hafði tekist, var svipuð hjá þeim sem fengu aliskiren og þeim sem fengu lyfleysu. Hinsvegar var tíðni blóðkalíumhækkunar, lágþrýstings og vanstarfsemi nýrna marktækt hærri hjá sjúklingum sem fengu aliskiren en þeim sem fengu lyfleysu.

Lagt var mat á aliskiren með tilliti til ávinnings á hjarta og æðar og/eða nýru, í tvíblindri, slembaðri samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá 8.606 sjúklingum með sykursýki tegund 2 og langvarandi nýrnasjúkdóm (sýnt fram á með próteinmigu og/eða $\text{GFR} < 60 \text{ ml/mín/1,73 m}^2$) með hjarta- og æðasjúkdóm eða ekki. Hjá flestum sjúklingunum var góð stjórn á slagæðablóðþrýstingi í upphafi. Meginendapunkturinn var samsettur úr fylgikvillum á hjarta, æðar og nýru.

Í rannsókninni var aliskiren 300 mg borið saman við lyfleysu þegar því var bætt við hefðbundna meðferð sem fólst í meðferð með annaðhvort ACE hemli eða angíótensín viðtakablokka. Rannsókninni var hætt fyrr en ætlað var vegna þess að ólíklegt var að þátttakendurnir hefðu ávinning af meðferð með aliskireni. Bráðabirgðaniðurstöður úr rannsókninni bentu til þess að áhættuhlutfallið fyrir meginendapunktinn væri 1,09, lyfleysu í hag (95% öryggismörk: 0,97; 1,22; tvíhliða $p=0,17$). Að auki kom fram aukin tíðni alvarlegra aukaverkana hjá þeim sem fengu aliskiren samanborið við þá sem fengu lyfleysu, hvað varðar fylgikvilla nýrnasjúkdóma (4,7% samanborið við 3,3%), blóðkalíumhækkun (36,9% samanborið við 27,1%), lágþrýsting (18,4% samanborið við 14,6%) og heilaslag (2,7% samanborið við 2,0%). Aukning á tíðni heilaslags sem ekki var banvænt var meiri hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Hýdróklórtíazið

Verkunarstaður þvagræsilyfja af flokki tíaziða er einkum í fjærþíplum nýrna (renal distal convoluted tubule). Sýnt hefur verið fram á að hásækniviðtaki í nýrnabarki er helsti bindistaður hvað varðar verkun þvagræsilyfja af flokki tíaziða og hömlun á NaCl (natríumklóríð) flutningi í fjærþíplum nýrna. Verkunarháttur tíaziða er hömlun á Na^+Cl^- dælu, hugsanlega með því að keppa um Cl^- bindistað og hafa þannig áhrif á endurupptöku salta: bein áhrif með auknum útskilnaði natríums og klóríðs í nokkurn veginn sama magni og óbein áhrif með þvagútskilnaði sem minnkar plasmarúmmál, sem aftur leiðir til aukinnar virkni reníns í plasma, seytingar aldosterons og kalíumtaps í þvagi, sem og með minnkun á kalíum í sermi.

Aliskiren /hýdróklórtíazið

Rúmlega 3.900 sjúklingar með háþrýsting fengu Riprazo HCT einu sinni á sólarhring í klínískum rannsóknum.

Þegar Riprazo HCT var gefið sjúklingum með háþrýsting einu sinni á sólarhring, varð viðvarandi, skammtaháð lækkun bæði á slagbils- og lagbilsþrýstingi allan þann tíma, þ.e. 24 klst., sem leið milli skammta. Blóðþrýstingslækkandi verkun kemur að mestu fram á innan við 1 viku og hámarksáhrif nást yfirleitt innan 4 vikna. Blóðþrýstingslækkandi verkun hélst við langtímameðferð og var óháð aldri, kyni, líkamsþyngdarstuðli og þjóðerni. Blóðþrýstingslækkandi verkun staks skammts af samsetningunni hélst í 24 klukkustundir. Þegar meðferð með aliskireni var hætt (aliskiren með eða án hýdróklórtíazið viðbótar) varð blóðþrýstingurinn smám saman (á 3-4 vikum) eins og hann var í upphafi án nokkurra merkja um skyndilega hækkun (rebound effect).

Riprazo HCT var rannsakað í samanburðarrannsókn með lyfleysu, sem í tóku þátt 2.762 sjúklingar með háþrýsting sem voru með lagbilsþrýsting ≥ 95 mmHg og < 110 mmHg (meðaltal blóðþrýstings í upphafi 153,6/99,2 mmHg). Í þessari rannsókn olli Riprazo HCT í skömmtum frá 150 mg/12,5 mg til 300 mg/25 mg skammtaháðri blóðþrýstingslækkun (slagbil/lagbil) sem nam frá 17,6/11,9 mmHg til 21,2/14,3 mmHg, tilgreint í sömu röð, samanborið við 7,5/6,9 mmHg með lyfleysu.

Blóðþrýstingslækkunin af þessum skömmtum af samsetningunni var einnig marktækt meiri en af samsvarandi skömmtum af aliskireni og hýdróklórtíaziði þegar þau voru notuð ein og sér. Samsetning aliskirens og hýdróklórtíaziðs dró úr aukinni rennivirkni í plasma af völdum hýdróklórtíaziðs.

Hjá sjúklingum með háþrýsting með marktækt hækkaðan blóðþrýsting (slagbilsþrýsting ≥ 160 mmHg og/eða lagbilsþrýsting ≥ 100 mmHg), olli Riprazo HCT í skömmtum frá 150 mg/12,5 mg til 300 mg/25 mg gefið án þess að auka skammtana smám saman frá einlyfjameðferð, marktækt oftast stjórn á slagbils-/lagbilsþrýstingi ($< 140/90$ mmHg) samanborið við viðkomandi einlyfjameðferðir. Hjá þessu þýði olli Riprazo HCT 150 mg/12,5 mg til 300 mg/25 mg skammtaháðri lækkun slagbils-/lagbilsþrýstings frá 20,6/12,4 mmHg til 24,8/14,5 mmHg, sem er marktækt betra en fyrir viðkomandi einlyfjameðferðir. Öryggi við meðferð með samsetningunni var sambærilegt við viðkomandi einlyfjameðferðir óháð því hversu alvarlegur háþrýstingurinn var eða því hvort önnur áhætta varðandi hjarta- og æðasjúkdóma var til staðar. Lágþrýstingur og tengdar aukaverkanir voru sjaldgæfar við meðferð með samsetningunni og komu ekki oftast fram hjá öldruðum sjúklingum.

Í rannsókn hjá 880 slembuðum sjúklingum sem svöruðu ekki nægjanlega meðferð með 300 mg af aliskireni, olli samsetning aliskirens/hýdróklórtíaziðs 300 mg/25 mg lækkun á slagbils-/lagbilsþrýstingi um 15,8/11,0 mmHg, sem var marktækt meira en við meðferð með 300 mg af aliskireni einu sér. Í rannsókn hjá 722 slembuðum sjúklingum sem svöruðu ekki nægjanlega meðferð með 25 mg af hýdróklórtíaziði, olli samsetning aliskirens/hýdróklórtíaziðs 300 mg/25 mg lækkun á slagbils-/lagbilsþrýstingi um 16,78/10,7 mmHg, sem var marktækt meira en við meðferð með 25 mg af hýdróklórtíaziði einu sér.

Í annarri klínískri rannsókn var verkun og öryggi Riprazo HCT metið hjá 489 yfirviktarsjúklingum með háþrýsting sem svöruðu ekki meðferð með 25 mg af hýdróklórtíaziði (slagbils-/lagbilsþrýstingur í upphafi var 149,4/96,8 mmHg). Hjá þessu þýði, sem erfitt er að meðhöndla, olli Riprazo HCT blóðþrýstingslækkun (slagbil/lagbil) um 15,8/11,9 mmHg samanborið við 15,4/11,3 mmHg fyrir irbesartan/hýdróklórtíazið, 13,6/10,3 mmHg fyrir amlodipin/hýdróklórtíazið og 8,6/7,9 mmHg fyrir hýdróklórtíazið eitt sér, með svipuðu öryggi og fyrir hýdróklórtíazið eitt sér.

Í rannsókn hjá 183 slembuðum sjúklingum með verulegan háþrýsting (lagbilsþrýstingur í sitjandi stöðu var að meðaltali ≥ 105 og < 120 mmHg) reyndist meðferð með aliskireni ásamt möguleika á að bæta við 25 mg af hýdróklórtíaziði vera örugg og áhrifarík í að lækka blóðþrýsting.

5.2 Lyfjahvörf

Aliskiren

Frásög

Við frásög eftir inntöku næst hámarksplasmaþéttni aliskirens eftir 1-3 klst. Heildaraðgengi aliskirens er u.þ.b. 2-3%. Fíturíkar máltíðir minnka $C_{\max}$ um 85% og AUC um 70%. Jafnvægi í plasmaþéttni næst á innan við 5-7 dögum þegar lyfið er gefið einu sinni á sólarhring og plasmaþéttni við jafnvægi er u.þ.b. 2 sinnum meiri en við upphafsskammt.

Dreifing

Eftir gjöf í bláæð er meðaltal dreifingarrúmmáls við jafnvægi u.þ.b. 135 lítrar, sem bendir til þess að aliskiren dreifist umtalsvert utan æðakerfis. Próteinbinding aliskirens í plasma er í meðallagi mikil (47-51%) og óháð þéttinni.

Umbrot og brotthvarf

Meðalhelmingunartími er u.þ.b. 40 klst. (á bilinu 34-41 klst.). Brotthvarf aliskirens er að mestu leyti á óbreyttu formi í hægðum (heimtur geislavirks skammts eftir inntöku = 91%). U.þ.b. 1,4% af heildarskammti eftir inntöku umbrotna. Umbrotið verður fyrir tilstilli CYP3A4 ensímsins. U.þ.b. 0,6% af skammtinum finnast í þvagi eftir inntöku. Eftir gjöf í bláæð er meðal plasmaúthreinsun u.þ.b. 9 l/klst.

Línuleiki

Útsetning fyrir aliskireni jókst lítillega meira en í réttu hlutfalli við aukningu skammtsins. Eftir stakan skammt, á skammtabilinu 75 til 600 mg, leiðir 2-földun á skammti til ~2,3-faldrar aukningar á AUC og 2,6-faldrar aukningar á $C_{\max}$. Ekki er þekkt hvað veldur því að útsetningin er ekki í réttu hlutfalli við skammtinn. Hugsanlegt er að orsökina sé netun flutningskerfanna á frásogsstað eða á útskilnaðarleiðinni um lifur og gall.

Hýdróklórtíazið

Frásög

Frásög hýdróklórtíaziðs eftir inntöku er hratt ($t_{\max}$ um 2 klst.). Aukning í meðaltali AUC er línuleg og í réttu hlutfalli við skammta á meðferðarbilinu.

Áhrif fæðu á frásög hýdróklórtíaziðs, ef einhver eru, hafa lítið klínískt mikilvægi. Heildaraðgengi hýdróklórtíaziðs er 70% eftir inntöku.

Dreifing

Sýnilegt (apparent) dreifingarrúmmál er 4-8 l/kg. Hýdróklórtíazið í blóðrásinni er bundið próteinum í sermi (40-70%), einkum albúminu í sermi. Hýdróklórtíazið safnast einnig fyrir í rauðum blóðkornum í um það bil 3 faldri þeirri þéttni sem er í plasma.

Umbrot og brotthvarf

Hýdróklórtíazið skilst aðallega út á óbreyttu formi. Helmingunartími útskilnaðar hýdróklórtíaziðs úr plasma er að meðaltali 6 til 15 klst. í endanlega útskilnaðarfasanum. Engin breyting er á lyfjahvörfum hýdróklórtíaziðs eftir endurtekna skammta og uppsöfnun er í lágmarki þegar lyfið er gefið einu sinni á dag. Meira en 95% af skammtinum sem frásogast, skilst út á óbreyttu formi í þvagi. Úthreinsun um nýru verður annars vegar með síun og hins vegar með virkri seytingu inn í nýrnapiplur.

Aliskiren/hýdróklórtíazíð

Eftir inntöku Riprazo HCT taflna er miðgildi tímans þar til hámarksplasmaþéttni næst, innan við 1 klukkustund fyrir aliskiren og 2,5 klukkustundir fyrir hýdróklórtíazíð.

Hraði og magn frásogs Riprazo HCT jafngilda aðgengi aliskirens og hýdróklórtíazíðs þegar þau eru gefin sitt í hvoru lagi. Svipuð áhrif af mat komu fram hjá Riprazo HCT og fyrir innihaldsefnin gefin sitt í hvoru lagi.

Sérstakir sjúklingahópar

Sýnt hefur verið fram á að Riprazo HCT er áhrifarík blóðþrýstingslækkandi meðferð, einu sinni á sólarhring, hjá fullorðnum sjúklingum, án tillits til kyns, aldurs, líkamsþyngdarstuðuls og þjóðernis.

Lyfjahlvörf aliskirens breyttust ekki marktækt hjá sjúklingum með vægan til í meðallagi alvarlegan lifrarsjúkdóm. Því þarf ekki að breyta upphafsskammti Riprazo HCT hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta lifrarstarfsemi. Engar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með verulega skerta lifrarstarfsemi sem fá meðferð með Riprazo HCT. Ekki má nota Riprazo HCT handa sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3).

Ekki þarf að aðlaga upphafsskammt hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2 og 4.4). Þegar um skerðingu á nýrnastarfsemi er að ræða verður hækkun á meðalgildum hámarksþéttni í plasma og AUC fyrir hýdróklórtíazíð og hraði útskilnaðar með þvagi minni. Hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta nýrnastarfsemi hefur komið fram 3 föld aukning á AUC fyrir hýdróklórtíazíð. Hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi hefur komið fram 8 föld aukning á AUC. Ekki má nota Riprazo HCT handa sjúklingum með þvagþurrð eða verulega skerta nýrnastarfsemi ($GFR < 30 \text{ ml/mín./1,73 m}^2$) og ekki má nota Riprazo HCT samhliða angiotensín II viðtakablokkum eða ACE hemlum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi ($GFR < 60 \text{ ml/mín./1,73 m}^2$) (sjá kafla 4.3).

Lagt var mat á lyfjahlvörf aliskirens hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi á blóðskilunarmeðferð. Inntaka staks 300 mg skammts af aliskireni tengdist smávægilegum breytingum á lyfjahlvörfum aliskirens (innan við 1,2 föld breyting á C_{max} ; allt að 1,6 föld aukning á AUC) samanborið við samsvarandi heilbrigða einstaklinga. Tímasetning blóðskilunar hafði ekki marktæk áhrif á lyfjahlvörf aliskirens hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi. Ef meðferð með aliskireni er talin nauðsynleg hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi á blóðskilunarmeðferð, er því ekki ástæða til að breyta skömmtum hjá þessum sjúklingum. Hins vegar er notkun aliskirens ekki ráðlögð hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).

Ekki þarf að aðlaga upphafsskammt Riprazo HCT hjá öldruðum sjúklingum. Takmarkaðar upplýsingar benda til þess að almenn (systemic) úthreinsun hýdróklórtíazíðs sé minni hjá öldruðum, bæði heilbrigðum og þeim sem eru með háþrýsting, samanborið við unga heilbrigða sjálfboðaliða.

Engar upplýsingar liggja fyrir um lyfjahlvörf hjá börnum og unglingum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Lyfjafræðilegar rannsóknir á öryggi við notkun aliskirens, leiddu ekki í ljós neinar aukaverkanir á miðtaugakerfið, öndun eða hjarta- og æðastarfsemi. Niðurstöður úr eitrunarrannsóknum eftir endurtekna skammta hjá dýrum voru í samræmi við þekkt, staðbundin, ertandi áhrif eða væntanleg lyfjafræðileg áhrif aliskirens. Engin krabbameinsvaldandi áhrif af aliskireni komu fram í rannsókn á rottum sem stóð yfir í 2 ár og rannsókn á erfðabreyttum músum sem stóð yfir í 6 mánuði. Eitt tilfelli eitilæxlis í ristli og eitt tilfelli eitilkrabbameins í botnrístli (caecum) hjá rottum við skammta sem voru 1.500 mg/kg/sólarhring voru ekki tölfræðilega marktæk. Aliskiren hafði engin stökkbreytandi áhrif, eiturverkanir á fóturvísi/fóstur eða vanskapandi áhrif. Frjósemi og þroski fyrir og eftir fæðingu breyttust ekki hjá rottum.

Forklínískt mat til stuðnings notkunar hýdróklórtíazíðs hjá mönnum fól í sér *in vitro* mat á eiturverkunum á erfðæfni og eiturverkunum á æxlun og krabbameinsvaldandi áhrifum hjá nagdýrum. Yfirgripsmiklar klínískar upplýsingar eru til um hýdróklórtíazíð og koma þær fram í viðeigandi köflum.

Niðurstöðurnar sem komu fram í 2 vikna og 13 vikna eitrunarrannsóknunum voru í samræmi við þær niðurstöður sem áður höfðu sést við meðferð með aliskireni eða hýdróklórtíazíði einu sér. Engar nýjar eða óvæntar niðurstöður komu fram sem skipta máli við meðferð hjá mönnum. Í 13 vikna eitrunarrannsókninni á rottum kom fram aukin frymisbólumyndun í frumum hnoðrabeltis nýrna (cellular vacuolation of the adrenal gland zona glomerulosa). Þetta kom fram hjá dýrum sem fengu meðferð með hýdróklórtíazíði en ekki hjá dýrum sem fengu aliskiren eitt sér eða burðarefni. Það var ekkert sem benti til að þetta kæmi fram af auknum alvarleika við meðferð með aliskiren/hýdróklórtíazíði samsetningunni þar sem þetta kom einungis fram af lágmarks alvarleika hjá öllum dýrunum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni:

Örkristölluð sellulósa

Crospovidon

Mjólkursykurseinhýdrat

Hveitisterkja

Povidon

Magnesiumsterat

Vatnsfrí kísilkvoða

Talkúm

Töfluhúð:

Talkúm

Hýprómellósa

Macrogol

Títantvíoxíð (E171)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

24 mánuðir

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

6.5 Gerð íláts og innihald

PA/Al/PVC – Al þynnur:

Stakar pakkningar innihalda 7, 14, 28, 30, 50 eða 56 töflur.

Fjölpakkningar innihalda 90, 98 eða 280 töflur

PVC/polychlorotrifluoroethylen (PCTFE) – Ál þynnur:
Stakar pakkningar innihalda 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 eða 98 töflur.
Stakar pakkningar (rifgataðar stakskammtaþynnur) innihalda 56 x 1 töflu.
Fjölpakkningar innihalda 280 töflur.
Fjölpakkningar (rifgataðar stakskammtaþynnur) innihalda 98 x 1 töflu.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir eða styrkleikar séu markaðssett.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Bretland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/680/001-020

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

13.04.2011

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um þetta lyf eru birtar á heimasíðu Lyfjastofnunar Evrópu
<http://www.ema.europa.eu>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

1. HEITI LYFS

Riprazo HCT 150 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg aliskiren (sem hemifumarat) og 25 mg hýdróklórtíazíð.

Hjálparefni: Hver tafla inniheldur 50 mg laktósaeinhýdrat og 49 mg hveitisterkju.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Fölgul, sporöskjulaga, filmuhúðuð tafla, kúpt á báðum hliðum, með áletruninni „LL“ á annarri hliðinni og „NVR“ á hinn hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Meðferð við háþrýstingi af óþekktri orsök hjá fullorðnum.

Riprazo HCT er ætlað sjúklingum sem ekki fá nægilega góða stjórn á blóðþrýstingi með aliskireni eða hýdróklórtíazíði einu sér.

Riprazo HCT er ætlað til að koma í staðinn fyrir fyrri meðferð hjá sjúklingum sem náð hafa fullnægjandi stjórn á blóðþrýstingi með aliskireni og hýdróklórtíazíði, gefnum samtímis, í sömu skömmtum og eru í samsetningunni.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Ráðlagður skammtur af Riprazo HCT er ein tafla á sólarhring. Riprazo HCT á að taka ásamt létttri máltíð einu sinni á sólarhring, helst alltaf á sama tíma. Ekki skal neyta greipaldinsafa með Riprazo HCT.

Blóðþrýstingslækkandi verkun næst að mestu innan 1 viku og hámarksverkun kemur yfirleitt fram innan 4 vikna.

Skömmun hjá sjúklingum sem ekki næst hjá nægilega góð stjórn á blóðþrýstingi með aliskireni eða hýdróklórtíazíði einu sér

Mæla má með því að skammtur hvors virka efnisins fyrir sig sé stilltur af sérstaklega áður en skipt er yfir á stöðluðu samsetninguna. Ef það er klínískt viðeigandi má íhuga að skipta beint af meðferð með einu lyfi yfir á stöðluðu samsetninguna.

Riprazo HCT 150 mg/25 mg má nota til meðferðar hjá þeim sjúklingum sem ekki næst hjá nægilega góð stjórn á blóðþrýstingi með 150 mg af aliskireni eða 25 mg af hýdróklórtíazíði einu sér eða með Riprazo HCT 150 mg/12,5 mg.

Ef ekki hefur náðst stjórn á blóðþrýstingi eftir 2-4 vikna meðferð, má auka skammtinn smám saman upp að hámarki Riprazo HCT 300 mg/25 mg á sólarhring. Skömmunin skal vera einstaklingsbundin og aðlöguð að klínískri svörun sjúklingsins.

Skömmtun þegar lyfið er notað til að koma í staðinn fyrir aðra meðferð

Til hægðarauka má færa sjúklinga sem nota aliskiren og hýdróklórtíazíð í sitt hvorri töflunni yfir á stöðluðu samsetninguna í Riprazo HCT töflunum sem inniheldur sömu skammta.

Skert nýrnastarfsemi

Ekki þarf að aðlaga upphafsskammt hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2). Vegna hýdróklórtíazíð innihaldsins má ekki nota Riprazo HCT handa sjúklingum með þvagþurrð og handa sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (gaukulsíunarhraði (GFR) $< 30 \text{ ml/mín./1,73 m}^2$). Ekki má nota Riprazo HCT samhliða angíótensín II viðtakablokkum eða ACE hemlum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (GFR $< 60 \text{ ml/mín./1,73 m}^2$) (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.2).

Skert lifrastarfsemi

Ekki þarf að aðlaga upphafsskammt handa sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 5.2). Ekki má nota Riprazo HCT handa sjúklingum með verulega skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Aldraðir sjúklingar (eldri en 65 ára)

Ráðlagður upphafsskammtur af aliskiren hjá öldruðum sjúklingum er 150 mg. Hjá meirihluta aldraðra sjúklinga hafa ekki komið fram aukin blóðþrýstingslækkandi áhrif, sem eru klínískt mikilvæg, við það að auka skammtinn í 300 mg.

Börn og unglingar

Ekki er mælt með notkun Riprazo HCT fyrir börn og unglinga yngri en 18 ára þar sem engar upplýsingar liggja fyrir um öryggi og verkun (sjá kafla 5.2).

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virku efnum eða einhverju hjálparefnum (sjá kafla 6.1) eða öðrum efnum sem eru súlfónamíðafleiður.
- Saga um ofsabjúg í tengslum við aliskiren.
- Arfgengur eða sjálfvakinn ofsabjúgur.
- Annar og síðasti þriðjungur meðgöngu (sjá kafla 4.6).
- Þvagþurrð.
- Verulega skert nýrnastarfsemi (GFR $< 30 \text{ ml/mín./1,73 m}^2$).
- Þrálát blóðkalíumlækkun, blóðnatríumlækkun, blóðkalsíumhækkun og óhóflega mikið magn þvagsýru í sermi með einkennum.
- Verulega skert lífrastarfsemi.
- Ekki má nota aliskiren samhliða ciclosporini og itraconazoli, sem eru tveir mjög öflugir P-glýkóprótein (P-gp) hemlar, eða öðrum öflugum P-gp hemlum (t.d. kínidín) (sjá kafla 4.5).
- Ekki má nota aliskiren samhliða angíótensín II viðtakablokkum eða ACE hemlum hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (GFR $< 60 \text{ ml/mín./1,73 m}^2$) (sjá kafla 4.2, 4.4, 4.5 og 5.1).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Tvöföld hömlun á renín-angíótensín-aldósterónkerfinu

Greint hefur verið frá lágþrýstingi, yfirliði, heilaslagi, blóðkalíumhækkun og breytingum á nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun) hjá viðkvæmum einstaklingum sérstaklega ef notuð eru fleiri en eitt lyf sem hafa áhrif á kerfið (sjá kafla 5.1). Tvöföld hömlun renín-angíótensín-aldósterónkerfisins með því að gefa samhliða aliskiren og ACE hemil eða angíótensín II viðtakablokka er því ekki ráðlögð.

Ekki má nota aliskiren samhliða angíótensín II viðtakablokkum eða ACE hemlum hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (GFR $< 60 \text{ ml/mín./1,73 m}^2$) (sjá kafla 4.3).

Hjartabilun

Gæta skal varúðar við notkun aliskiren hjá sjúklingum með alvarlega hjartabilun (af flokki III-IV samkvæmt flokkun New York Heart Association (NYHA)). Nota skal Riprazo HCT með varúð hjá sjúklingum með hjartabilun vegna takmarkaðra upplýsinga um klíniska verkun og öryggi.

Ofsabjúgur

Eins og fyrir önnur lyf sem verka á renín-angiótensín kerfið, hefur verið greint frá ofsabjúg eða einkennum sem benda til ofsabjúgs (þroti í andliti, vörum, koki og/eða tungu) hjá sjúklingum í meðferð með aliskireni.

Þó nokkrir þessara sjúklinga höfðu áður fengið ofsabjúg eða einkenni sem bentu til ofsabjúgs, í sumum tilvikum í kjölfar notkunar annarra lyfja sem geta valdið ofsabjúg, þar með talið blokka á renín-angiótensín-aldósterónkerfið (ACE hemla eða angiótensín viðtakablokka (sjá kafla 4.8)).

Sjúklingar sem hafa áður fengið ofsabjúg geta verið í aukinni hættu á að fá ofsabjúg meðan á meðferð með aliskireni stendur (sjá kafla 4.3 og 4.8). Því skal gæta varúðar þegar aliskireni er á vistað handa sjúklingum með sögu um ofsabjúg og hafa skal náið eftirlit með þeim sjúklingum meðan á meðferðinni stendur (sjá kafla 4.8) einkum í upphafi meðferðarinnar.

Ef fram kemur ofsabjúgur skal tafarlaust hætta meðferð með Riprazo HCT og veita viðeigandi meðferð og eftirlit þar til einkennin eru algerlega og endanlega horfin. Ef tunga, raddfæri eða barkakýli verða fyrir áhrifum, skal gefa adrenalín. Að auki skal tryggja að öndunarvegurinn haldist opinn.

Sjúklingar með natríumskort og/eða minnkað blóðrúmmál

Hjá sjúklingum með natríumskort og/eða minnkað blóðrúmmál, svo sem þeim sem fá stóra skammta af þvagræsilyfjum, getur lágur blóðþrýstingur með einkennum komið fyrir þegar meðferð með Riprazo HCT er hafin. Riprazo HCT skal aðeins nota eftir að natríumskortur og/eða minnkað blóðrúmmál hefur verið leiðrétt.

Truflun á blóðsaltajafnvægi

Einungis skal hefja meðferð með Riprazo HCT eftir að blóðkalíumlækkun og sérhver samfarandi blóðmagnesiumlækkun hefur verið leiðrétt. Tíazíð þvagræsilyf geta leitt til blóðkalíumlækkunar eða aukið blóðkalíumlækkun sem þegar er til staðar. Nota skal tíazíð þvagræsilyf með varúð hjá sjúklingum sem hafa sjúkdóma sem valda kalíumtapi, t.d. nýrnasjúkdóma sem valda tapi blóðsalta sem og skerta nýrnastarfsemi af völdum hjartasjúkóms. Ef blóðkalíumlækkun kemur fram meðan á meðferð með hýdróklórtíazíði stendur skal stöðva meðferð með Riprazo HCT þar til kalíumpéttni hefur verið leiðrétt og hún helst stöðug. Þrátt fyrir að blóðkalíumlækkun geti komið fram við notkun þvagræsilyfja af flokki tíazíða, getur samhliða meðferð með aliskireni dregið úr þeirri blóðkalíumlækkun. Hætta á blóðkalíumlækkun er meiri hjá sjúklingum með skorpulífur, sjúklingum sem fá kröftug þvaglát, sjúklingum sem taka inn ófullnægjandi magn salta og sjúklingum sem fá samhliða meðferð með barksterum eða nýrnahettubarkarörvandi hormón (ACTH) (sjá kafla 4.5 og 4.8).

Á hinn bóginn hefur aukning kalíums í sermi sést í tengslum við notkun aliskirens eftir markaðssetningu og hún getur aukist enn frekar við samhliða notkun annarra lyfja sem verka á renín-angiótensín-aldósterónkerfið eða bólgueyðandi gigtarlyfja (NSAID). Ef samhliða gjöf er talin nauðsynleg er ráðlagt, samkvæmt hefðbundnu vinnulagi, að meta reglulega nýrnastarfsemi þar með talið að mæla blóðsölt í sermi. Ekki má nota aliskiren samhliða ACE hemlum eða angiótensín II viðtakablokkum hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi ($GFR < 60 \text{ ml/mín./1,73 m}^2$) (sjá kafla 4.3, 4.5 og 4.8).

Tíazíð þvagræsilyf geta leitt til blóðnatríumlækkunar og blóðlýtingar af völdum blóðklóriðlækkunar og þau geta einnig aukið blóðnatríumlækkun sem þegar er til staðar. Blóðnatríumlækkun með einkennum frá taugakerfi (ógleði, vaxandi rugli, sinnuleysi) hefur komið fram. Einungis skal hefja meðferð með hýdróklórtíazíði eftir að blóðnatríumlækkun, sem þegar er til staðar, hefur verið leiðrétt. Ef veruleg eða hröð blóðnatríumlækkun kemur fram meðan á meðferð með Riprazo HCT stendur, skal stöðva meðferð þar til þéttni natríums í blóði er aftur orðin eðlileg.

Ekkert bendir til þess að Riprazo HCT dragi úr eða komi í veg fyrir blóðnatríumlækkun vegna þvagræsilyfja. Klóríðskortur er almennt vægur og þarfnast yfirleitt ekki meðferðar.

Hafa skal reglulegt eftirlit með jafnvægi blóðsalta, sérstaklega kalíums, natríums og magnesíums, hjá öllum sjúklingum sem fá tíazíð þvagræsilyf.

Tíazíð draga úr útskilnaði kalsíums í þvagi og geta valdið smávægilegri, ósamfelldri hækkun kalsíums í sermi án þess að þekktar truflanir á efnaskiptum kalsíums séu til staðar. Sjúklingar með blóðkalsíumhækkun mega ekki nota Riprazo HCT og einungis skal nota það eftir að blóðkalsíumhækkun sem er til staðar hefur verið leiðrétt. Stöðva skal meðferð með Riprazo HCT ef blóðkalsíumhækkun kemur fram meðan á meðferð stendur. Hafa skal reglulegt eftirlit með sermisþéttni kalsíums meðan á meðferð með tíazíðum stendur. Veruleg blóðkalsíumhækkun getur bent til dulinnar ofstarfsemi í kalkkirtlum. Hætta skal meðferð með tíazíðum áður en virkni kalkkirtla er rannsökuð.

Skert nýrnastarfsemi og nýrnaígræðsla

Tíazíð þvagræsilyf geta valdið auknu köfnunarefni í blóði hjá sjúklingum með langvinnan nýrnasjúkdóm. Þegar Riprazo HCT er notað hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, er ráðlagt að hafa reglulegt eftirlit með þéttni blóðsalta í sermi, þar með talið kalíums, kreatínins og þvagsýru. Ekki má nota Riprazo HCT hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi eða þvagþurrð (sjá kafla 4.3).

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta nýrnastarfsemi ($GFR \geq 30 \text{ ml/mín./1,73 m}^2$).

Engin reynsla er af notkun Riprazo HCT hjá sjúklingum sem nýlega hafa gengist undir nýrnaígræðslu.

Eins og við á um önnur lyf sem verka á renín-angiotensín kerfið, skal gæta varúðar þegar aliskiren er gefið sjúklingum með sjúkdóma sem geta valdið skertri nýrnastarfsemi, svo sem blóðþurrð (t.d. vegna blóðmissis, verulegs eða langvarandi niðurgangs, langvarandi uppkasta o.s.frv.), hjartasjúkdómum, lifrarsjúkdómum, sykursýki eða nýrnasjúkdómum. Ekki má nota aliskiren samhliða ACE hemlum eða angiotensín II viðtakablokkum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi ($GFR < 60 \text{ ml/mín./1,73 m}^2$). Greint hefur verið frá bráðri nýrnabilun, sem gengur til baka þegar meðferð er hætt, hjá sjúklingum í áhættuhóp sem fengið hafa aliskiren eftir markaðssetningu þess. Ef fram koma einhver merki um nýrnabilun skal tafarlaust hætta meðferð með aliskireni.

Skert lifrastarfsemi

Gæta skal varúðar við notkun tíazíða hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi eða versnandi lifrarsjúkdóm, því minniháttar breytingar á vökva- og saltajafnvægi geta valdið lifrardái. Ekki þarf að aðlaga upphafsskammt hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta lifrastarfsemi. Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Riprazo HCT hjá sjúklingum með verulega skerta lifrastarfsemi. Vegna hýdróklórtíazíð innihaldsins má ekki nota Riprazo HCT hjá sjúklingum með verulega skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 4.3 og 5.2).

Engin klínísk reynsla er af notkun Riprazo HCT hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi.

Í meðallagi öflugir P-gp hemlar

Samhliða notkun 300 mg af aliskireni og 200 mg af ketoconazoli olli 76% aukningu á AUC fyrir aliskiren og samhliða notkun 300 mg af aliskireni og 240 mg af verapamili olli 97% aukningu á AUC fyrir aliskiren. Því skal gæta varúðar þegar aliskiren er notað með í meðallagi öflugum P-gp hemlum eins og ketoconazoli eða verapamili (sjá kafla 4.5).

Ósæðar- og míturlokubrenslis, ofvaxtarhjärtavöðvakvilli með teppu

Eins og við á um önnur æðavíkkandi lyf, skal gæta varúðar hjá sjúklingum með ósæðar- eða míturlokubrenslis eða ofvaxtarhjärtavöðvakvilla með teppu.

Nýrnslagæðarþrenslis og nýrnaháþrýstingur

Engar klínískar rannsóknir með samþanburðarhópi liggja fyrir varðandi notkun Riprazo HCT hjá sjúklingum með nýrnslagæðarþrenslis öðrum eða báðum megin eða sem eru með eitt nýra og nýrnslagæðarþrenslis. Hins vegar, eins og við á um önnur lyf sem verka á renín-angiótensín kerfið, er aukin hætt á skertri nýrnastarfsemi, þar með talið bráðri nýrnabilun, þegar sjúklingar með nýrnslagæðarþrenslis eru meðhöndlaðir með aliskireni. Því skal gæta varúðar hjá þessum sjúklingum. Ef nýrnabilun kemur fram skal hætta meðferð.

Rauðir úlfar

Greint hefur verið frá því að þvagræsilyf af flokki tíazíða, þ.m.t. hýdróklórtíazíð, geti valdið versnun eða virkjun rauðra úlfa.

Áhrif á efnaskipti og innkirtla

Þvagræsilyf af flokki tíazíða, þ.m.t. hýdróklórtíazíð, geta breytt sykurbólí og aukið þéttni kólesteróls, þriglýseríða og þvagsýru í sermi. Hjá sjúklingum með sykursýki getur þurft að breyta skömmtum insúlíns eða sykursýkilyfja til inntöku. Ekki má nota Riprazo HCT samhliða angiótensín II viðtakablokkum eða ACE hemlum hjá sjúklingum með sykursýki (sjá kafla 4.3).

Vegna hýdróklórtíazíðhlutans, má ekki nota Riprazo HCT þegar þvagsýruhækkun í blóði með einkennum er til staðar (sjá kafla 4.3). Hýdróklórtíazíð getur aukið magn þvagsýru í sermi vegna minnkaðrar úthreinsunar þvagsýru og getur þannig valdið enn meiri þvagsýruhækkun í blóði og þar með þvagsýrugigt hjá sjúklingum sem eru næmir fyrir því.

Tíazíð draga úr útskilnaði kalsíums í þvagi og geta valdið smávægilegri, ósamfelldri hækkun kalsíums í sermi án þess að þekktar truflanir á efnaskiptum kalsíums séu til staðar. Sjúklingar með blóðkalsíumhækkun mega ekki nota Riprazo HCT og einungis skal nota það eftir að blóðkalsíumhækkun sem er til staðar, hefur verið leiðrétt. Stöðva skal meðferð með Riprazo HCT ef blóðkalsíumhækkun kemur fram meðan á meðferð stendur. Hafa skal reglulegt eftirlit með sermisþéttni kalsíums meðan á meðferð með tíazíðum stendur. Veruleg blóðkalsíumhækkun getur bent til dulinnar ofstarfsemi í kalkkirtlum. Hætta skal meðferð með tíazíðum áður en virkni kalkkirtla er rannsökuð.

Ljósnaemi

Greint hefur verið frá tilvikum um ljósnaemisviðbrögð við meðferð með þvagræsilyfjum af flokki tíazíða (sjá kafla 4.8). Ef ljósnaemisviðbrögð koma fram meðan á meðferð með Riprazo HCT stendur er mælt með því að stöðva meðferðina. Ef talið er nauðsynlegt að hefja aftur meðferð með þvagræsilyfi, er mælt með því að svæði sem eru útsett fyrir sólarljósi eða tilbúnum UVA geislum séu varin.

Bráð þrönghornsgláka

Í tengslum við notkun hýdróklórtíaziðs, sem er súlfónamíð, hafa komið fram viðbrögð sem leitt hafa til bráðrar tímabundinnar þrængingar ljósops og bráðrar þrönghornsgláku. Einkennin eru m.a. brátt tilkomin minnkuð sjónskerpa eða verkir í augum og yfirleitt koma þau innan nokkurra klukkustunda eða innan nokkurra vikna frá því að meðferð hefst. Ómeðhöndluð bráð þrönghornsgláka getur leitt til óafturkræfs sjóntaps. Aðalmeðferðin er að stöðva notkun hýdróklórtíaziðs eins hratt og hægt er. Nauðsynlegt getur verið að íhuga skjóta lyfjameðferð eða skurðaðgerð ef augnþrýstingurinn er áfram hár. Áhættuþættir bráðrar þrönghornsgláku geta m.a. verið saga um ofnæmi fyrir súlfónamíðum og penicillínofnæmi.

Almennt

Ef fram kemur mikill og viðvarandi niðurgangur skal stöðva meðferð með Riprazo HCT.

Eins og við á um öll blóðþrýstingslækkandi lyf, getur mikil lækkun á blóðþrýstingi hjá sjúklingum með blóðþurrðar hjartakvilla eða blóðþurrðar kransæðasjúkdóm valdið hjartadrepum eða heilaáfalli.

Ofnæmisviðbrögð gegn hýdróklórtíaziði geta komið fram hjá sjúklingum, en eru líklegri hjá sjúklingum með ofnæmi og astma.

Hjálparefni

Riprazo HCT inniheldur mjólkursykur. Sjúklingar með galaktósaóþol, Lappaktasaskort eða vanfrásog glúkósa-galaktósa, sem eru mjög sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki nota lyfið.

Riprazo HCT inniheldur hveitisterku. Sjúklingar með glútenóþol mega nota lyfið. Sjúklingar með ofnæmi fyrir hveiti (sem er ekki það sama og glútenóþol) skulu ekki nota lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Upplýsingar um milliverkanir Riprazo HCT

Lyf sem hafa áhrif á þéttni kalíums í sermi: Kalíumsparandi áhrif aliskirens draga úr kalíumlosandi áhrifum hýdróklórtíaziðs. Hins vegar er búist við að önnur lyf sem tengjast kalíumtapi og blóðkalíumlækkun (t.d. önnur kalíumlosandi þvagræsilyf, barksterar, hægðalyf, ACTH (adrenocorticotrophic hormone), amfotericin, carbenoxolon, penicillin G, salicylsýra og afleiður) auki þessi áhrif hýdróklórtíaziðs á kalíum í sermi. Hins vegar getur samhliða notkun annarra lyfja sem hafa áhrif á renín-angiótensín-aldósterónkerfið, bólgueyðandi gigtarlyfja eða efna sem auka þéttni kalíums í sermi (t.d. kalíumsparandi þvagræsilyfja, kalíumuppbótar, saltauppbótar sem inniheldur kalíum, heparíns), orsakað aukningu kalíums í sermi. Ef samhliða lyfjagjöf með lyfi sem hefur áhrif á þéttni kalíums í sermi er talin nauðsynleg er ráðlegt að gæta varúðar. Ekki má nota aliskiren samhliða angiótensín II viðtakablokkum eða ACE hemlum hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi ($GFR < 60 \text{ ml/min./1,73 m}^2$) og slík samhliða notkun er ekki ráðlögð hjá öðrum sjúklingum (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.1).

Lyf sem eru viðkvæm fyrir kalíumþéttni í sermi: Mælt er með reglubundnu eftirliti með þéttni kalíums í sermi þegar Riprazo HCT er gefið með lyfjum sem raskanir á þéttni kalíums í sermi hafa áhrif á (t.d. digitalisglúkósíðar, lyf við hjartsláttartruflunum).

Bólgueyðandi verkjalyf (NSAID), þ.m.t. sértækir cýklóoxýgenasa-2 hemlar (COX-2 hemlar), acetylsalicylsýra og ósértæk bólgueyðandi verkjalyf (NSAID): Eins og við á um önnur lyf sem hafa áhrif á renín-angiótensín kerfið, geta bólgueyðandi gigtarlyf dregið úr blóðþrýstingslækkandi áhrifum aliskirens. Bólgueyðandi gigtarlyf geta einnig dregið úr þvagræsandi og blóðþrýstingslækkandi áhrifum hýdróklórtíaziðs.

Hjá sumum sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjúklingar með ofþornun og aldraðir sjúklingar) geta aliskiren og hýdróklórtíazið, notuð samhliða bólgueyðandi gigtarlyfjum, valdið frekari skerðingu á nýrnastarfsemi, þar með talið hugsanlega bráðri nýrnabilun, sem yfirleitt gengur til baka. Því skal gæta varúðar þegar Riprazo HCT er notað samhliða bólgueyðandi gigtarlyfjum, einkum hjá öldruðum sjúklingum.

Önnur blóðþrýstingslækkandi lyf: Blóðþrýstingslækkandi áhrif Riprazo HCT geta aukist þegar það er notað samhliða öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum.

Frekari upplýsingar um milliverkanir aliskirens

Ekki má nota aliskiren samhliða angíótensín II viðtakablokkum eða ACE hemlum hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (GFR < 60 ml/mín./1,73 m²) og slík samhliða notkun er ekki ráðlögð hjá öðrum sjúklingum (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.1).

Efnasambönd sem rannsökuð hafa verið í klínískum lyfjahvarfarannsóknum á aliskireni eru acenocoumarol, atenolol, celecoxib, fenofibrat, pioglitazon, allopurinol, isosorbid-5-mononitrat, digoxin, metformin, amlodipin, atorvastatin, cimetidin og hýdróklórtíazíð. Engar klínískt mikilvægar milliverkanir hafa komið fram. Þar af leiðandi er ekki nauðsynlegt að breyta skömmtum aliskirens eða þessara lyfja sem gefin eru samhliða.

P-glykóprótein milliverkanir: MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) reyndist vera helsta útflæðiskerfið sem átti þátt í frásogi aliskirens í þörmum og útskilnaði þess í galli í forklínískum rannsóknum. Rifampicin sem er hvati P-gp, minnkaði aðgengi aliskirens um u.þ.b. 50% í klínískri rannsókn. Aðrir hvatar P-gp (jóhannesarjurt) geta dregið úr aðgengi aliskirens. Þrátt fyrir að þetta hafi ekki verið rannsakað fyrir aliskiren, er vitað að P-gp stjórnar einnig upptöku ýmissa hvarfefna í vefjum og að P-gp hemlar geta aukið styrkhlutfall milli vefja og plasma. Því má vera að P-gp hemlar auki þétti í vefjum meira en í plasma. Tilhneiging til milliverkana við lyf á P-gp seti mun líklega ráðast af því hve mikil hömlun er á flutningskerfinu.

Öflugir P-gp hemlar: Milliverkanarannsókn með stökum skammti hjá heilbrigðum einstaklingum hefur sýnt að ciclosporin (200 og 600 mg) eykur C_{max} fyrir aliskiren 75 mg um það bil 2,5-falt og AUC um það bil 5-falt. Vera má að aukningin sé meiri eftir því sem skammtar aliskirens eru stærri. Itraconazol (100 mg) eykur AUC fyrir aliskiren (150 mg) 6,5-falt og C_{max} 5,8-falt, hjá heilbrigðum einstaklingum. Því má ekki nota aliskiren og öflugar P-gp hemla samhliða (sjá kafla 4.3).

Í meðallagi öflugir P-gp hemlar: Samhliða notkun ketoconazols (200 mg) og aliskirens (300 mg) olli 76% aukningu á AUC fyrir aliskiren og samhliða notkun verapamils (240 mg) og aliskirens (300 mg) olli 97% aukningu á AUC fyrir aliskiren. Þúist er við að breyting á plasmabéttni aliskirens, þegar ketoconazol eða verapamil er til staðar, sé innan þeirra marka sem fram kæmu ef skammtur aliskirens væri tvöfaldaður. Allt að 600 mg skammtar af aliskireni, þ.e. tvöfaldur ráðlagður hámarksmeðferðarskammtur, hafa þólast vel í klínískum samanburðarrannsóknum. Forklínískar rannsóknir gefa til kynna að samhliða notkun aliskirens og ketoconazols auki frásog aliskirens í meltingarvegi og dragi úr útskilnaði þess í galli. Því skal gæta varúðar þegar aliskiren er notað samhliða ketokonazoli, verapamili eða öðrum í meðallagi öflugum P-gp hemlum (clarithromycin, telithromycin, erythromycin, amiodaron).

P-gp hvarfefni eða vægir hemlar: Engar mikilvægar milliverkanir við atenolol, digoxin, amlodipin eða cimetidin hafa komið fram. Þegar aliskiren (300 mg) var gefið ásamt atorvastatini (80 mg), jukust AUC og C_{max} fyrir aliskiren við jafnvægi, um 50%.

Hemlar fjölpeptíða sem flytja lífrænar anjónir: Forklínískar rannsóknir benda til þess að aliskiren geti verið hvarfefni fjölpeptíða sem flytja lífrænar anjónir. Þess vegna er hugsanlegt að fram komi milliverkanir milli hemla fjölpeptíða sem flytja lífrænar anjónir og aliskirens við samhliða notkun (sjá milliverkanir við greipaldinsafa).

Greipaldinsafi: Neysla greipaldinsafa með aliskireni olli minnkun á AUC og lækkun á C_{max} fyrir aliskiren. Samhliða notkun með aliskireni 150 mg olli 61% minnkun á AUC fyrir aliskiren og samhliða notkun með aliskireni 300 mg olli 38% minnkun á AUC fyrir aliskiren. Þessi minnkun er líklega vegna hömlunar greipaldinsafa á upptöku aliskirens í meltingarvegi sem stjórnast af fjölpeptíðum sem flytja lífrænar anjónir (Organic Anion Transporting Polypeptides). Þess vegna, sökum hættu á meðferðarþresti, skal ekki neyta greipaldinsafa með Riprazo HCT.

Furosemíð: Þegar aliskiren var gefið samhliða furosemíði, minnkaði AUC fyrir furosemíð um 28% og C_{max} um 49%. Því er mælt með að fylgst sé með verkuninni, þegar verið er að hefja og aðlaga meðferð með furosemíði, til að koma í veg fyrir hugsanlega vannýtingu furosemíðs við klínískar aðstæður þar sem blóðrúmmál er of mikið (volume overload).

Warfarin: Ekki hefur verið lagt mat á áhrif aliskirens á lyfjahvörf warfarins.

Milliverkanir við fæðu: Sýnt hefur verið fram á að fituríkar máltíðir draga verulega úr frásogi aliskirens.

Frekari upplýsingar um milliverkanir hýdróklórtíaziðs

Milliverkanir geta komið fram þegar eftirtalin lyf eru gefin samhliða þvagræsilyfjum af flokki tíaziða:

Lítíum: Tíazið draga úr úthreinsun lítíums um nýru, því getur hýdróklórtíazið aukið líkurnar á lítíumeitrun. Samhliða notkun lítíums og hýdróklórtíaziðs er ekki ráðlögð. Ef nauðsynlegt reynist að nota þessi lyf samhliða er ráðlagt að viðhafa náði eftirlit með sermispéttni lítíums meðan á samhliða meðferðinni stendur.

Lyf sem gætu valdið torsades de pointes: Vegna hættu á blóðkalíumlækkun skal gefa hýdróklórtíazið með varúð þegar það er gefið í tengslum við lyf sem geta valdið torsades de pointes, sérstaklega lyf við hjartsláttaróreglu í flokki Ia og flokki III og sum geðrofslyf.

Lyf sem hafa áhrif á natriúmpéttni í sermi: Áhrif þvagræsilyfja til blóðnatriúmlækkunar geta aukist við samhliða gjöf lyfja svo sem þunglyndislyfja, geðrofslyfja, flogaveikilyfja o.s.frv. Gæta skal varúðar við langtímanotkun þessara lyfja.

Blóðþrýstingshækkandi amín (t.d. noradrenalín og adrenalín): Hýdróklórtíazið geta dregið úr svörun við blóðþrýstingslækkandi amínum svo sem noradrenalíni. Klínískt mikilvægi þessara áhrifa er ekki fullþekkt og ekki nægilega mikið til þess að útiloka notkun þeirra.

Digoxín og aðrir digitalisglýkósíðar: Blóðkalíumlækkun eða blóðmagnesíumlækkun af völdum tíaziða geta komið fram sem aukaverkanir og aukið hættu á hjartsláttartruflunum af völdum digitalis.

D-vítamín og kalsíumsölt: Samhliða notkun þvagræsilyfja af flokki tíaziða, þ.m.t. hýdróklórtíaziðs, og D-vítamíns eða kalsíumsalta getur aukið hækkun á péttni kalsíums í sermi. Samhliða notkun þvagræsilyfja af flokki tíaziða getur leitt til blóðkalsíumhækkunar hjá sjúklingum sem eru útsettir fyrir blóðkalsíumhækkun (t.d. vegna kalkvakaóhófs, illkynja sjúkdóms eða D-vítamín miðlaðs sjúkdómsástands) með því að auka endurupptöku kalsíums í nýrnarpíplum.

Lyf við sykursýki (t.d. insúlín og sykursýkilyf til inntöku): Tíazið geta breytt sykurþoli. Nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammta sykursýkilyfja (sjá kafla 4.4). Gæta skal varúðar við notkun metformíns vegna hættu á mjólkursýrublóðsýringu af völdum mögulegrar starfrænnar nýrnabilunar í tengslum við notkun hýdróklórtíaziðs.

Beta-blokkar og diazoxid: Samhliða notkun þvagræsilyfja af flokki tíaziða, þ.m.t. hýdróklórtíaziðs, og beta-blokka getur aukið hættuna á blóðsykurshækkun. Þvagræsilyf af flokki tíaziða, þ.m.t. hýdróklórtíazið, geta aukið blóðsykurshækkandi áhrif diazoxíds.

Lyf til meðferðar við þvagsýrugigt: Aðlögun á skammti lyfja sem auka útskilnað þvagsýru getur verið nauðsynleg vegna þess að hýdróklórtíazið getur aukið sermispéttni þvagsýru. Nauðsynlegt getur verið að stækka skammta probenecíds eða sulfínpyrazons. Samhliða notkun með þvagræsilyfjum af flokki tíaziða, þ.m.t. hýdróklórtíaziði, getur aukið tíðni ofnæmis fyrir allopurinoli.

Andkólnvirk lyf og önnur lyf sem hafa áhrif á hreyfingar meltingarvegar: Andkólnvirk lyf (t.d. atropín, biperiden) geta aukið aðgengi þvagræsilyfja af flokki tíaziða, vegna minni hreyfinga meltingarvegar og hægari magatæmingar. Hins vegar er búist við að lyf sem auka hreyfingar meltingarvegarins, svo sem cisaprid, geti dregið úr aðgengi þvagræsilyfja af flokki tíaziða.

Amantadin: Tíazið, þ.m.t. hýdróklórtíazið, geta aukið hættu á aukaverkunum af völdum amantadins.

Jónaskiptaresín: Colestyramin og colestipol draga úr frásogi tíazið þvagræsilyfja, þ.m.t. hýdróklórtíaziðs. Þetta getur leitt til þess að meðferðaráhrif tíazið þvagræsilyfja náist ekki. Hins vegar, ef skömmtun hýdróklórtíaziðs og resína er sett þannig upp að hýdróklórtíazið sé gefið að minnsta kosti 4 klst. áður eða 4-6 klst. eftir að resín eru gefin, gæti það haldið þessari milliverkun í lágmarki.

Frumueyðandi lyf: Tíazið, þ.m.t. hýdróklórtíazið, geta minnkað útskilnað frumueyðandi lyfja (t.d. cyclofosamid, metotrexat) um nýru og aukið mergbælandi áhrif þeirra.

Vöðvaslakandi lyf sem ekki valda afskautun: Tíazið, þ.m.t. hýdróklórtíazið, auka verkun vöðvaslakandi lyfja, svo sem curareafleiðna.

Áfengi, barbitúröt og ávanabindandi verkjalyf: Samhliða gjöf tíazið þvagræsilyfja og efna sem einnig hafa blóðþrýstingslækkandi áhrif (t.d. með því að draga úr adrenvirkni í miðtaugakerfinu eða með því að hafa bein æðavíkkandi áhrif) getur aukið stöðubundinn lágþrýsting.

Metyldopa: Greint hefur verið frá einstökum tilvikum um blóðlýsublóðleysi hjá sjúklingum á samhliða meðferð með hýdróklórtíaziði og metyldopa.

Skuggaefni sem innihalda joð: Við vökvaskort vegna þvagræsimeðferðar er aukin hættu á bráðri nýrnabilun, sérstaklega þegar um er að ræða stóra skammta af skuggaefnum sem innihalda joð. Leiðréttu skal vökvafjafnvægi fyrir gjöf skuggaefnisins.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Ekki liggja fyrir neinar upplýsingar um notkun aliskirens á meðgöngu. Aliskiren hafði ekki fósturskemmandi áhrif hjá rottum eða kaninum (sjá kafla 5.3). Önnur efnasambönd sem verka beint á renín-angiótensín-aldósterónkerfið hafa tengt á varlegum vansköpunum fósturs og nýburadauða þegar þau hafa verið notuð á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu. Takmörkuð reynsla er af meðferð með hýdróklórtíaziði á meðgöngu, einkum á fyrsta þriðjungi meðgöngu. Dýrarannsóknir eru ófullnægjandi.

Hýdróklórtíazið fer yfir fylgju. Á grundvelli lyfjafræðilegs verkunarháttar hýdróklórtíaziðs getur notkun þess á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu haft áhrif á flæði milli fósturs og fylgju og getur m.a. valdið gulu, truflunum á saltafjafnvægi og blóðflagnafæð hjá fóstri eða nýbura.

Ekki á að nota hýdróklórtíazið við bjúg á meðgöngu, háþrýstingi á meðgöngu eða meðgöngueitrun vegna hættu á minnkaðu plasmarúmmáli og of litlu gegnumflæði blóðs um fylgju (placental hypoperfusion), án þess að hafa gagnleg áhrif á framgang sjúkdómsins.

Ekki á að nota hýdróklórtíazið við háþrýstingi af óþekktri orsök hjá þunguðum konum nema í mjög sjaldgæfum tilvikum þegar ekki er hægt að nota neina aðra meðferð.

Engar sértækar klínískar rannsóknir hafa verið gerðar á þessari samsetningu og ætti því ekki að nota Riprazo HCT á fyrsta þriðjungi meðgöngu eða handa konum sem ráðgera þungun og ekki má nota það á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.3). Ef þungun er ráðgerð skal skipta tímanlega yfir á aðra meðferð. Ef þungun uppgötvast meðan á meðferð stendur, skal stöðva meðferð með Riprazo HCT eins fljótt og hægt er.

Brjóstgjöf

Ekki er vitað hvort aliskiren skilst út í brjóstamjólki. Aliskiren skildist út í mjólk hjá mjólkandi rottum.

Hýdróklórtíazið skilst í litlu magni út í brjóstamjólki. Stórir skammtar af tíaziðum sem valda mikið auknum þvaglátum geta hamlað mjólkurmyndun.

Ekki er mælt með að nota Riprazo HCT meðan barn er haft á brjósti. Ef konur sem hafa barn á brjósti nota Riprazo HCT skal nota eins litla skammta og hægt er.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Ólíklegt er að Riprazo HCT hafi áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Við akstur og notkun véla skal samt sem áður hafa í huga að stundum getur komið fram sundl eða þreyta við blóðþrýstingslækkandi meðferð.

4.8 Aukaverkanir

Aliskiren/hýdróklórtíazíð samsetning

Riprazo HCT hefur verið metið með tilliti til öryggis í 9 klínískum rannsóknum hjá rúmlega 3.900 sjúklingum, þar á meðal voru fleiri en 700 meðhöndlaðir lengur en í 6 mánuði og 190 lengur en í 1 ár. Ekki komu í ljós nein tengsl milli tíðni aukaverkana og kyns, aldurs, líkamsþyngdarstuðuls, kynþáttar eða þjóðernis. Heildartíðni aukaverkana við meðferð með allt að 300 mg/25 mg af Riprazo HCT var svipuð og við meðferð með lyfleysu. Aukaverkanirnar voru yfirleitt vægar og tímabundnar og aðeins í sjaldgæfum tilvikum hefur þurft að hætta meðferðinni vegna þeirra. Algengasta aukaverkunin sem komið hefur fram við meðferð með Riprazo HCT er niðurgangur. Aukaverkanir sem greint hefur verið frá vegna hvors virka innihaldsefnisins í Riprazo HCT fyrir sig (aliskiren og hádróklórtíazíð) og tilgreindar eru í viðkomandi málsgreinum um hvort innihaldsefnið fyrir sig gætu einnig komið fram við meðferð með Riprazo HCT.

Tíðni aukaverkananna sem tilgreindar eru hér á eftir er skilgreind samkvæmt eftirfarandi: Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Meltingarfæri	
Algengar:	Niðurgangur

Niðurgangur: Niðurgangur er skammtaháð aukaverkun af aliskireni. Í klínískum samanburðarrannsóknum var tíðni niðurgangs hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Riprazo HCT 1,3% samanborið við 1,4% hjá sjúklingum sem fengu meðferð með aliskireni eða 1,9% hjá sjúklingum sem fengu meðferð með hádróklórtíazíði.

Kalíum í sermi: Í stórra klínískri samanburðarrannsókn með lyfleysu vógu gagnstæð áhrif aliskirens (150 mg eða 300 mg) og hádróklórtíazíðs (12,5 mg eða 25 mg) á kalíum í sermi, því sem næst upp á móti hvort öðru hjá mörgum sjúklingum. Hjá öðrum sjúklingum voru önnur hvor áhrifin ríkjandi. Hafa skal reglubundið eftirlit með þéttni kalíums í sermi til að greina mögulegt ójafnvægi í blóðsöltum hjá sjúklingum í áættu, með reglulegu millibili (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Viðbótarupplýsingar um hvort virka innihaldsefnið fyrir sig

Aðrar aukaverkanir sem áður hefur verið greint frá varðandi annað virku innihaldsefnanna geta hugsanlega átt við um Riprazo HCT, jafnvel þótt þeirra hafi ekki orðið vart í klínískum rannsóknum.

Aliskiren

Heildartíðni aukaverkana af meðferð með allt að 300 mg af aliskireni var svipuð og við meðferð með lyfleysu. Aukaverkanirnar voru yfirleitt vægar og tímabundnar og aðeins í sjaldgæfum tilvikum hefur þurft að hætta meðferðinni vegna þeirra. Algengasta aukaverkunin er niðurgangur.

Aukaverkanir sem þekktar eru af völdum aliskirens eru tilgreindar í töflunni hér á eftir samkvæmt sömu venju og lýst er að ofan fyrir stöðluðu samsetninguna.

Taugakerfi	
Algengar:	Sundl
Æðar	
Sjaldgæfar:	Lágþrýstingur
Meltingarfæri	
Algengar:	Niðurgangur
Ónæmiskerfi	
Mjög sjaldgæfar:	Ofnæmisviðbrögð
Húð og undirhúð	
Sjaldgæfar:	Útbrot, verulegar aukaverkanir á húð, þar með talið eitrunardreplos húðþekju og áhrif á slímhúð í munni
Mjög sjaldgæfar:	Ofsabjúgur
Stoðkerfi og stoðvefur	
Algengar:	Liðverkir
Nýru og þvagsfæri	
Sjaldgæfar:	Bráð nýrnabilun, skert nýrnastarfsemi
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
Sjaldgæfar:	Bjúgur á útlimum
Rannsóknaniðurstöður	
Algengar:	Blóðkalíumhækkun
Mjög sjaldgæfar:	Lækkun á hemóglóbíni, lækkun á hematókrít
Mjög sjaldgæfar:	Aukið magn kreatíníns í blóði

Ofsabjúgur og ofnæmisviðbrögð hafa komið fram við meðferð með aliskireni. Í klínískum samanburðarrannsóknum komu ofsabjúgur og ofnæmisviðbrögð mjög sjaldan fram við meðferð með aliskireni en tíðnin var sambærileg við meðferð með lyfleysu eða samanburðarlyfi.

Einnig hefur verið greint frá tilvikum um ofsabjúg eða einkennum sem benda til ofsabjúgs (þroti í andliti, vörum, koki og/ eða tungu) eftir markaðssetningu. Þó nokkrir þessara sjúklinga höfðu áður fengið ofsabjúg eða einkenni sem bentu til ofsabjúgs, í sumum tilvikum í kjölfar notkunar annarra lyfja sem geta valdið ofsabjúg, þar með talið blokka á renín-angiótensín-aldósterónkerfið (ACE hemla eða angiótensín viðtakablokka).

Einnig hefur verið greint frá ofnæmisviðbrögðum eftir markaðssetningu lyfsins.

Ef fram koma einhver einkenni sem benda til ofnæmiseinkenna/ofsabjúgs (einkum öndunarerfiðleikar eða kyngingarerfiðleikar, útbrot, kláði, ofsakláði eða þroti í andliti, á útlimum, í augum, á vörum og/ eða í tungu, sundl) skulu sjúklingar hætta meðferð og hafa samband við lækni (sjá kafla 4.4).

Greint hefur verið frá liðverkjum eftir markaðssetningu lyfsins. Í sumum tilvikum komu þeir fram sem hluti af ofnæmisviðbrögðum.

Hemóglóbín og hematókrít: Fram kom lítilsháttar lækkun á hemóglóbíni og hematókrít (meðaltalsminnkun u.þ.b. 0,05 mmól/l og 0,16 rúmmálsprósent, tilgreint í sömu röð). Enginn sjúklingur hætti meðferð vegna blóðleysis. Þessi áhrif koma einnig fram við notkun annarra efna sem verka á renín-angiótensín kerfið, t.d. ACE hemlar og angiótensín viðtakablokkar.

Kalíum í sermi: Aukning á þétni kalíums í sermi hefur komið fram við meðferð með aliskireni og getur aukist enn frekar við samhliða notkun annarra lyfja sem verka á renín-angiótensín-aldósterónkerfið eða bólgueyðandi gigtarlyfja. Ef samhliða gjöf er talin nauðsynleg er ráðlagt, samkvæmt hefðbundnu vinnulagi, að meta reglulega nýrnastarfsemi þar með talið að mæla blóðsölt í sermi. Ekki má nota aliskiren samhliða angiótensín II viðtakablokkum eða ACE hemlum hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (GFR < 60 ml/mín./1,73 m²) og slík samhliða notkun er ekki ráðlögð hjá öðrum sjúklingum (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.1).

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá skertri nýrnastarfsemi og tilvikum um bráða nýrnabilun hjá sjúklingum í áhættuhópi (sjá kafla 4.4). Einnig hefur verið greint frá bjúg á útlimum, aukningu á kreatíníni í blóði og verulegum aukaverkunum á húð, þar með talið eitrunardreplosi húðþekju og áhrifum á slímhúð í munni.

Hýdróklórtíazíð

Hýdróklórtíazíð hefur verið mikið notað í mörg ár, oft í stærri skömmtum en þeim sem eru í Riprazo HCT. Greint hefur verið frá eftirtöldum aukaverkunum hjá sjúklingum á meðferð með tíazíð þvagræsilyfjum einum sér, þar með talið hýdróklórtíazíði:

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

Blóð og eitlar

Mjög sjaldgæfar:	Blóðflagnafæð, stundum ásamt purpura
Koma örsjaldan fyrir:	Kyrningaleysi, beinmergsbæling, rauðalosblóðleysi, hvítfrumnafæð
Tíðni ekki þekkt:	Vanmyndunarblóðleysi

Ónæmiskerfi

Koma örsjaldan fyrir:	Ofnæmi
-----------------------	--------

Efnaskipti og næring

Mjög algengar:	Blóðkalíumlækkun
Algengar:	Þvagsýruhækkun, blóðmagnesiúmlækkun, blóðnatríumlækkun
Mjög sjaldgæfar:	Blóðkalsíumhækkun, blóðsykurshækkun, versnun sykkurefnaskipta
Koma örsjaldan fyrir:	Blóðlýting af völdum blóðklóríðlækkunar

Geðræn vandamál

Mjög sjaldgæfar:	Punglyndi, svefntruflanir
------------------	---------------------------

Taugakerfi

Mjög sjaldgæfar:	Sundl, höfuðverkur, dofi/náladofi
------------------	-----------------------------------

Augu

Mjög sjaldgæfar:	Sjónskerðing
Tíðni ekki þekkt:	Bráð þrönghornsglaka

Hjarta

Mjög sjaldgæfar:	Hjartsláttartruflanir
------------------	-----------------------

Æðar

Algengar:	Réttstöðulágþrýstingur
-----------	------------------------

Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti

Koma örsjaldan fyrir:	Andnauð (þar með talið lungnabólga og lungnabjúgur)
-----------------------	---

Meltingarfæri

Algengar:	Minnkuð matarlyst, væg ógleði og uppköst
Mjög sjaldgæfar:	Óþægindi í kyð, hægðatregða, niðurgangur
Koma örsjaldan fyrir:	Brisbólga

Lifur og gall

Mjög sjaldgæfar:	Gallteppa í lifur, gula
------------------	-------------------------

Húð og undirhúð

Algengar:	Ofsakláði og annars konar útbrot
Mjög sjaldgæfar:	Ljósæmisviðbrögð
Koma örsjaldan fyrir:	Viðbrögð í húð sem líkjast rauðum úlfum, endurvakning á rauðum úlfum í húð, æðabólga með drep og drep í húðþekju
Tíðni ekki þekkt:	Regnbogaroðapot

Stoðkerfi og stoðvefur

Tíðni ekki þekkt:	Vöðvakippir
-------------------	-------------

Nýru og þvagfæri

Tíðni ekki þekkt:	Skert nýrnastarfsemi, bráð nýrnabilun
-------------------	---------------------------------------

Æxlunarfæri og brjóst

Algengar:	Getuleysi
-----------	-----------

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Tíðni ekki þekkt:	Þróttleysi, hiti
-------------------	------------------

Rannsóknaniðurstöður

Mjög algengar:	Aukning kólesteróls og þriglýseríða
Mjög sjaldgæfar:	Sykurmiga

4.9 Ofskömmtun

Engar upplýsingar liggja fyrir um meðferð við ofskömmtun Riprazo HCT. Líklegasta birtingarmynd ofskömmtunar myndi vera lágþrýstingur, sem tengist blóðþrýstingslækkandi verkun aliskirens.

Ofskömmtun með hýdróklórtíaziði tengist minnkun á blóðsöltum (blóðkalíumlækkun, blóðklóríðalækkun, blóðnatríumlækkun) og ofþornun vegna mikillar þvagræsingar. Algengustu einkenni ofskömmtunar eru ógleði og svefnhöfgi. Blóðkalíumlækkun getur valdið vöðvakippum og/eða áberandi hjartsláttartruflunum í tengslum við samhliða notkun með digitalis glýkósíðum eða ákveðnum lyfjum við hjartsláttartruflunum. Ef fram kemur lágþrýstingur með einkennum, skal hefja stuðningsmeðferð.

Í rannsókn sem gerð var hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi á blóðskilunarmeðferð, var úthreinsun við skilun lítil (< 2% af úthreinsun eftir inntöku). Því er skilun ekki fullnægjandi til að meðhöndla of mikla útsetningu fyrir aliskireni.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Renín hemlar (aliskiren) í blöndum með þvagræsilyfjum (hýdróklórtíazið), ATC flokkur: C09XA52.

Riprazo HCT sameinar tvö blóðþrýstingslækkandi lyf til að ná stjórn á blóðþrýstingi hjá sjúklingum með háþrýsting af óþekktri orsök. Aliskiren tilheyrir flokki lyfja sem hefur beina hömlun á renín og hýdróklórtíazið tilheyrir þvagræsilyfjum af flokki tíaziða. Samsetning þessara lyfja hefur samleggjandi blóðþrýstingslækkandi verkun, sem lækkar blóðþrýstinginn meira en hvort lyfið fyrir sig.

Aliskiren

Aliskiren, sem er ekki peptíð og er virkt eftir inntöku, hefur öfluga, sértæka og beina hömlun á renín í mönnum.

Með því að hamla ensíminu renín, hamlar aliskiren renín-angiótensín-aldoesterónkerfinu þegar það verður virkt, með því að hindra umbreytingu angiotensínógens í angiotensín I og draga úr þéttni angiotensíns I og angiotensíns II. A meðan önnur lyf sem hafa hamlandi áhrif á renín-angiótensín-aldoesterónkerfið (ACE hemlar og angiotensín II viðtakablokkar) valda aukinni renínvirkni í plasma, dregur aliskiren úr renínvirkni í plasma hjá sjúklingum með háþrýsting um u.þ.b. 50-80%. Samsvarandi minnkun kom fram þegar aliskiren var notað ásamt öðrum blóðþrýstingslækkandi efnum. Klínískt mikilvægi áhrifa á renínvirkni í plasma er, enn sem komið er, ekki þekkt.

Þegar aliskiren var gefið sjúklingum með háþrýsting í skömmtunum 150 mg eða 300 mg einu sinni á sólarhring, varð viðvarandi, skammtaháð lækkun bæði á slagbils- og lagbilsþrýstingi allan þann tíma, þ.e. 24 klst., sem leið milli skammta (ávinningur var enn til staðar snemma morguns) og meðaltalsgildi hlutfalls mestu og minnstu lagbilssvörunar var allt að 98% við 300 mg skammt. 85 til 90% af hámarks blóðþrýstingslækkandi verkun kom fram eftir 2 vikur. Blóðþrýstingslækkandi verkun hélst við langtíameðferð (12 mánuðir) og var óháð aldri, kyni, líkamsþyngdarstuðli og þjóðerni.

Gerðar hafa verið rannsóknir á samsettum meðferðum þar sem aliskireni er bætt við þvagræsilyfið hýdróklórtíazið, kalsíumgangalokann amlodipín og beta-blokkann atenolól. Þessar samsetningar voru áhrifaríkar og þoldust vel.

Verkun og öryggi meðferðar sem byggist á aliskireni var borið saman við meðferð sem byggist á ramiprili í rannsókn á jafngildi (non-inferiority) sem stóð yfir í 9 mánuði hjá 901 öldruðum sjúklingi (≥ 65 ára) með slagbilsháþrýsting af óþekktri orsök. Gefið var aliskiren 150 mg eða 300 mg á sólarhring eða ramipril 5 mg eða 10 mg á sólarhring, í 36 vikur ásamt valfrjálsri viðbótarmeðferð með hýdróklórtiazíði (12,5 mg eða 25 mg) í viku 12 og amlodipini (5 mg eða 10 mg) í viku 22. Á 12 vikna tímabilinu lækkaði meðferð með aliskireni einu sér slagbils-/lagbilsþrýsting um 14,0/5,1 mmHg, samanborið við 11,6/3,6 mmHg hjá þeim sem fengu ramipril, sem er í samræmi við að aliskiren sé jafnvirkt (non-inferior) og ramipril við skammtana sem valdir voru og munurinn á slagbils- og lagbilsþrýstingi var tölfræðilega marktækur. Þolanleiki var sambærilegur á milli meðferðarhópanna, en oftast var greint frá hósta hjá þeim sem fengu ramipril en þeim sem fengu aliskiren (14,2% samanborið við 4,4%) á meðan niðurgangur var algengari hjá þeim sem fengu aliskiren en þeim sem fengu ramipril (6,6% samanborið við 5,0%).

Í rannsókn sem stóð yfir í 8 vikur hjá 754 öldruðum sjúklingum (≥ 65 ára) og háöldruðum sjúklingum (30% ≥ 75 ára) með háþrýsting ollu 75 mg, 150 mg og 300 mg skammtar af aliskireni tölfræðilega marktækt meiri lækkan á blóðþrýstingi (bæði slagbils og lagbils) en lyfleysa. Ekki komu fram aukin blóðþrýstingslækkandi áhrif af 300 mg af aliskireni samanborið við 150 mg af aliskireni. Allir þrír skammtarnir þoldust vel bæði hjá öldruðum og háöldruðum sjúklingum.

Engar vísbendingar hafa komið fram um lágþrýsting eftir fyrsta skammt og engin áhrif á hjartsláttarhraða hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir í klíniskum samanburðarrannsóknum. Þegar meðferð var hætt varð blóðþrýstingurinn smám saman, á nokkrum vikum, sá sami og í upphafi og engar vísbendingar voru um skyndilega hækkun (rebound effect) blóðþrýstings eða reninvirkni í plasma.

Í rannsókn sem stóð yfir í 36 vikur hjá 820 sjúklingum með vanstarfsemi vinstri slegils ásamt blóðþurrð (ischemic left ventricular dysfunction), komu ekki fram neinar breytingar á sleglum, metið með rúmmáli vinstri slegils við lok slagbils, vegna aliskiren; samanborið við lyfleysu til viðbótar við aðra meðferð.

Samanlögð tíðni dauðsfalla af völdum hjarta- og æðasjúkdóma, sjúkrahúsinnlagna vegna hjartabilunar, endurtekinnna hjartaáfalla, heilaslags og skyndi dauða, í þeim tilvikum sem endurlífgun hafði tekist, var svipuð hjá þeim sem fengu aliskiren og þeim sem fengu lyfleysu. Hinsvegar var tíðni blóðkalíumhækkunar, lágþrýstings og vanstarfsemi nýrna marktækt hærri hjá sjúklingum sem fengu aliskiren en þeim sem fengu lyfleysu.

Lagt var mat á aliskiren með tilliti til ávinnings á hjarta og æðar og/eða nýru, í tvíblindri, slembaðri samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá 8.606 sjúklingum með sykursýki tegund 2 og langvarandi nýrnasjúkdóm (sýnt fram á með próteinmigu og/eða $\text{GFR} < 60 \text{ ml/mín/1,73 m}^2$) með hjarta- og æðasjúkdóm eða ekki. Hjá flestum sjúklingunum var góð stjórn á slagæðablóðþrýstingi í upphafi. Meginendapunkturinn var samsettur úr fylgikvillum á hjarta, æðar og nýru.

Í rannsókninni var aliskiren 300 mg borið saman við lyfleysu þegar því var bætt við hefðbundna meðferð sem fólst í meðferð með annaðhvort ACE hemli eða angíótensín viðtakablokka. Rannsókninni var hætt fyrr en ætlað var vegna þess að ólíklegt var að þátttakendurnir hefðu ávinning af meðferð með aliskireni. Bráðabirgðaniðurstöður úr rannsókninni bentu til þess að áhættuhlutfallið fyrir meginendapunktinn væri 1,09, lyfleysu í hag (95% öryggismörk: 0,97; 1,22; tvíhliða $p=0,17$). Að auki kom fram aukin tíðni alvarlegra aukaverkana hjá þeim sem fengu aliskiren samanborið við þá sem fengu lyfleysu, hvað varðar fylgikvilla nýrnasjúkdóma (4,7% samanborið við 3,3%), blóðkalíumhækkun (36,9% samanborið við 27,1%), lágþrýsting (18,4% samanborið við 14,6%) og heilaslag (2,7% samanborið við 2,0%). Aukning á tíðni heilaslags sem ekki var banvænt var meiri hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Hýdróklórtíazið

Verkunarstaður þvagræsilyfja af flokki tíaziða er einkum í fjärpíplum nýrna (renal distal convoluted tubule). Sýnt hefur verið fram á að hásækniviðtaki í nýrnabarki er helsti bindistaður hvað varðar verkun þvagræsilyfja af flokki tíaziða og hömlun á NaCl (natríumklóríð) flutningi í fjärpíplum nýrna. Verkunarháttur tíaziða er hömlun á Na^+Cl^- dælu, hugsanlega með því að keppa um Cl^- bindistað og hafa þannig áhrif á endurupptöku salta: bein áhrif með auknum útskilnaði natríums og klóríðs í nokkurn veginn sama magni og óbein áhrif með þvagútskilnaði sem minnkar plasmarúmmál, sem aftur leiðir til aukinnar virkni reníns í plasma, seytingar aldosterons og kalíumtaps í þvagi, sem og með minnkun á kalíum í sermi.

Aliskiren /hýdróklórtíazið

Rúmlega 3.900 sjúklingar með háþrýsting fengu Riprazo HCT einu sinni á sólarhring í klínískum rannsóknum.

Þegar Riprazo HCT var gefið sjúklingum með háþrýsting einu sinni á sólarhring, varð viðvarandi, skammtaháð lækkun bæði á slagbils- og lagbilsþrýstingi allan þann tíma, þ.e. 24 klst., sem leið milli skammta. Blóðþrýstingslækkandi verkun kemur að mestu fram á innan við 1 viku og hámarksáhrif nást yfirleitt innan 4 vikna. Blóðþrýstingslækkandi verkun hélst við langtímameðferð og var óháð aldri, kyni, líkamsþyngdarstuðli og þjóðerni. Blóðþrýstingslækkandi verkun staks skammts af samsetningunni hélst í 24 klukkustundir. Þegar meðferð með aliskireni var hætt (aliskiren með eða án hýdróklórtíazið viðbótar) varð blóðþrýstingurinn smám saman (á 3-4 vikum) eins og hann var í upphafi án nokkurra merkja um skyndilega hækkun (rebound effect).

Riprazo HCT var rannsakað í samanburðarrannsókn með lyfleysu, sem í tóku þátt 2.762 sjúklingar með háþrýsting sem voru með lagbilsþrýsting ≥ 95 mmHg og < 110 mmHg (meðaltal blóðþrýstings í upphafi 153,6/99,2 mmHg). Í þessari rannsókn olli Riprazo HCT í skömmtum frá 150 mg/12,5 mg til 300 mg/25 mg skammtaháðri blóðþrýstingslækkun (slagbil/lagbil) sem nam frá 17,6/11,9 mmHg til 21,2/14,3 mmHg, tilgreint í sömu röð, samanborið við 7,5/6,9 mmHg með lyfleysu.

Blóðþrýstingslækkunin af þessum skömmtum af samsetningunni var einnig marktækt meiri en af samsvarandi skömmtum af aliskireni og hýdróklórtíaziði þegar þau voru notuð ein og sér. Samsetning aliskirens og hýdróklórtíaziðs dró úr aukinni rennivirkni í plasma af völdum hýdróklórtíaziðs.

Hjá sjúklingum með háþrýsting með marktækt hækkaðan blóðþrýsting (slagbilsþrýsting ≥ 160 mmHg og/eða lagbilsþrýsting ≥ 100 mmHg), olli Riprazo HCT í skömmtum frá 150 mg/12,5 mg til 300 mg/25 mg gefið án þess að auka skammtana smám saman frá einlyfjameðferð, marktækt oftast stjórn á slagbils-/lagbilsþrýstingi ($< 140/90$ mmHg) samanborið við viðkomandi einlyfjameðferðir. Hjá þessu þýði olli Riprazo HCT 150 mg/12,5 mg til 300 mg/25 mg skammtaháðri lækkun slagbils-/lagbilsþrýstings frá 20,6/12,4 mmHg til 24,8/14,5 mmHg, sem er marktækt betra en fyrir viðkomandi einlyfjameðferðir. Öryggi við meðferð með samsetningunni var sambærilegt við viðkomandi einlyfjameðferðir óháð því hversu alvarlegur háþrýstingurinn var eða því hvort önnur áhætta varðandi hjarta- og æðasjúkdóma var til staðar. Lágþrýstingur og tengdar aukaverkanir voru sjaldgæfar við meðferð með samsetningunni og komu ekki oftast fram hjá öldruðum sjúklingum.

Í rannsókn hjá 880 slembuðum sjúklingum sem svöruðu ekki nægjanlega meðferð með 300 mg af aliskireni, olli samsetning aliskirens/hýdróklórtíaziðs 300 mg/25 mg lækkun á slagbils-/lagbilsþrýstingi um 15,8/11,0 mmHg, sem var marktækt meira en við meðferð með 300 mg af aliskireni einu sér. Í rannsókn hjá 722 slembuðum sjúklingum sem svöruðu ekki nægjanlega meðferð með 25 mg af hýdróklórtíaziði, olli samsetning aliskirens/hýdróklórtíaziðs 300 mg/25 mg lækkun á slagbils-/lagbilsþrýstingi um 16,78/10,7 mmHg, sem var marktækt meira en við meðferð með 25 mg af hýdróklórtíaziði einu sér.

Í annarri klínískri rannsókn var verkun og öryggi Riprazo HCT metið hjá 489 yfirviktarsjúklingum með háþrýsting sem svöruðu ekki meðferð með 25 mg af hýdróklórtíaziði (slagbils-/lagbilsþrýstingur í upphafi var 149,4/96,8 mmHg). Hjá þessu þýði, sem erfitt er að meðhöndla, olli Riprazo HCT blóðþrýstingslækkun (slagbil/lagbil) um 15,8/11,9 mmHg samanborið við 15,4/11,3 mmHg fyrir irbesartan/hýdróklórtíazið, 13,6/10,3 mmHg fyrir amlodipin/hýdróklórtíazið og 8,6/7,9 mmHg fyrir hýdróklórtíazið eitt sér, með svipuðu öryggi og fyrir hýdróklórtíazið eitt sér.

Í rannsókn hjá 183 slembuðum sjúklingum með verulegan háþrýsting (lagbilsþrýstingur í sitjandi stöðu var að meðaltali ≥ 105 og < 120 mmHg) reyndist meðferð með aliskireni ásamt möguleika á að bæta við 25 mg af hýdróklórtíaziði vera örugg og áhrifarík í að lækka blóðþrýsting.

5.2 Lyfjahvörf

Aliskiren

Frásög

Við frásög eftir inntöku næst hámarksplasmaþéttni aliskirens eftir 1-3 klst. Heildaraðgengi aliskirens er u.þ.b. 2-3%. Fíturíkar máltíðir minnka C_{max} um 85% og AUC um 70%. Jafnvægi í plasmaþéttni næst á innan við 5-7 dögum þegar lyfið er gefið einu sinni á sólarhring og plasmaþéttni við jafnvægi er u.þ.b. 2 sinnum meiri en við upphafsskammt.

Dreifing

Eftir gjöf í bláæð er meðaltal dreifingarrúmmáls við jafnvægi u.þ.b. 135 lítrar, sem bendir til þess að aliskiren dreifist umtalsvert utan æðakerfis. Próteinbinding aliskirens í plasma er í meðallagi mikil (47-51%) og óháð þéttinni.

Umbrot og brotthvarf

Meðalhelmingunartími er u.þ.b. 40 klst. (á bilinu 34-41 klst.). Brotthvarf aliskirens er að mestu leyti á óbreyttu formi í hægðum (heimtur geislavirks skammts eftir inntöku = 91%). U.þ.b. 1,4% af heildarskammti eftir inntöku umbrotna. Umbrotið verður fyrir tilstilli CYP3A4 ensímsins. U.þ.b. 0,6% af skammtinum finnast í þvagi eftir inntöku. Eftir gjöf í bláæð er meðal plasmaúthreinsun u.þ.b. 9 l/klst.

Línuleiki

Útsetning fyrir aliskireni jókst lítillega meira en í réttu hlutfalli við aukningu skammtsins. Eftir stakan skammt, á skammtabilinu 75 til 600 mg, leiðir 2-földun á skammti til ~2,3-faldrar aukningar á AUC og 2,6-faldrar aukningar á C_{max} . Ekki er þekkt hvað veldur því að útsetningin er ekki í réttu hlutfalli við skammtinn. Hugsanlegt er að orsökina sé metun flutningskerfanna á frásogsstað eða á útskilnaðarleiðinni um lifur og gall.

Hýdróklórtíazið

Frásög

Frásög hýdróklórtíaziðs eftir inntöku er hratt (t_{max} um 2 klst.). Aukning í meðaltali AUC er línuleg og í réttu hlutfalli við skammta á meðferðarbilinu.

Áhrif fæðu á frásög hýdróklórtíaziðs, ef einhver eru, hafa lítið klínískt mikilvægi. Heildaraðgengi hýdróklórtíaziðs er 70% eftir inntöku.

Dreifing

Sýnilegt (apparent) dreifingarrúmmál er 4-8 l/kg. Hýdróklórtíazið í blóðrásinni er bundið próteinum í sermi (40-70%), einkum albúmíni í sermi. Hýdróklórtíazið safnast einnig fyrir í rauðum blóðkornum í um það bil 3 faldri þeirri þéttni sem er í plasma.

Umbrot og brotthvarf

Hýdróklórtíazið skilst aðallega út á óbreyttu formi. Helmingunartími útskilnaðar hýdróklórtíaziðs úr plasma er að meðaltali 6 til 15 klst. í endanlega útskilnaðarfasanum. Engin breyting er á lyfjahvörfum hýdróklórtíaziðs eftir endurtekna skammta og uppsöfnun er í lágmarki þegar lyfið er gefið einu sinni á dag. Meira en 95% af skammtinum sem frásogast, skilst út á óbreyttu formi í þvagi. Úthreinsun um nýru verður annars vegar með síun og hins vegar með virkri seytingu inn í nýrnapiplur.

Aliskiren/hýdróklórtíazið

Eftir inntöku Riprazo HCT taflna er miðgildi tímans þar til hámarksplasmaþéttni næst, innan við 1 klukkustund fyrir aliskiren og 2,5 klukkustundir fyrir hýdróklórtíazið.

Hraði og magn frásogs Riprazo HCT jafngilda aðgengi aliskirens og hýdróklórtíazíðs þegar þau eru gefin sitt í hvoru lagi. Svipuð áhrif af mat komu fram hjá Riprazo HCT og fyrir innihaldsefnin gefin sitt í hvoru lagi.

Sérstakir sjúklingahópar

Sýnt hefur verið fram á að Riprazo HCT er áhrifarík blóðþrýstingslækkandi meðferð, einu sinni á sólarhring, hjá fullorðnum sjúklingum, án tillits til kyns, aldurs, líkamsþyngdarstuðuls og þjóðernis.

Lyfjahlvörf aliskirens breyttust ekki marktækt hjá sjúklingum með vægan til í meðallagi alvarlegan lifrarsjúkdóm. Því þarf ekki að breyta upphafsskammti Riprazo HCT hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta lifrarstarfsemi. Engar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með verulega skerta lifrarstarfsemi sem fá meðferð með Riprazo HCT. Ekki má nota Riprazo HCT handa sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3).

Ekki þarf að aðlaga upphafsskammt hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2 og 4.4). Þegar um skerðingu á nýrnastarfsemi er að ræða verður hækkun á meðalgildum hámarksþéttni í plasma og AUC fyrir hýdróklórtíazíð og hraði útskilnaðar með þvagi minni. Hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta nýrnastarfsemi hefur komið fram 3 föld aukning á AUC fyrir hýdróklórtíazíð. Hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi hefur komið fram 8 föld aukning á AUC. Ekki má nota Riprazo HCT handa sjúklingum með þvagþunnið eða verulega skerta nýrnastarfsemi ($GFR < 30 \text{ ml/mín./1,73 m}^2$) og ekki má nota Riprazo HCT samhliða angiotensín II viðtakablokkum eða ACE hemlum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi ($GFR < 60 \text{ ml/mín./1,73 m}^2$) (sjá kafla 4.3).

Lagt var mat á lyfjahlvörf aliskirens hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi á blóðskilunarméðferð. Inntaka staks 300 mg skammts af aliskireni tengdist smávægilegum breytingum á lyfjahlvörfum aliskirens (innan við 1,2 föld breyting á C_{max} , allt að 1,6 föld aukning á AUC) samanborið við samsvarandi heilbrigða einstaklinga. Tímasetning blóðskilunar hafði ekki marktæk áhrif á lyfjahlvörf aliskirens hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi. Ef meðferð með aliskireni er talin nauðsynleg hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi á blóðskilunarméðferð, er því ekki ástæða til að breyta skömmtum hjá þessum sjúklingum. Hins vegar er notkun aliskirens ekki ráðlögð hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).

Ekki þarf að aðlaga upphafsskammt Riprazo HCT hjá öldruðum sjúklingum. Takmarkaðar upplýsingar benda til þess að almenn (systemic) úthreinsun hýdróklórtíazíðs sé minni hjá öldruðum, bæði heilbrigðum og þeim sem eru með háþrýsting, samanborið við unga heilbrigða sjálfbodaliða.

Engar upplýsingar liggja fyrir um lyfjahlvörf hjá börnum og unglingum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Lyfjafræðilegar rannsóknir á öryggi við notkun aliskirens, leiddu ekki í ljós neinar aukaverkanir á miðtaugakerfið, öndun eða hjarta- og æðastarfsemi. Niðurstöður úr eitrunarrannsóknum eftir endurtekna skammta hjá dýrum voru í samræmi við þekkt, staðbundin, ertandi áhrif eða væntanleg lyfjafræðileg áhrif aliskirens. Engin krabbameinsvaldandi áhrif af aliskireni komu fram í rannsókn á rottum sem stóð yfir í 2 ár og rannsókn á erfðabreyttum músum sem stóð yfir í 6 mánuði. Eitt tilfelli eitilæxlis í ristli og eitt tilfelli eitilkrabbameins í botnristli (caecum) hjá rottum við skammta sem voru 1.500 mg/kg/sólarhring voru ekki tölfræðilega marktæk. Aliskiren hafði engin stökkbreytandi áhrif, eiturvekanir á fóturvísi/fóstur eða vanskapandi áhrif. Frjósemi og þroski fyrir og eftir fæðingu breyttust ekki hjá rottum.

Forklínískt mat til stuðnings notkunar hýdróklórtíazíðs hjá mönnum fól í sér *in vitro* mat á eiturvekunum á erfðaeefni og eiturvekunum á æxlun og krabbameinsvaldandi áhrifum hjá nagdýrum. Yfirgripsmiklar klínískar upplýsingar eru til um hýdróklórtíazíð og koma þær fram í viðeigandi köflum.

Niðurstöðurnar sem komu fram í 2 vikna og 13 vikna eitrunarrannsóknunum voru í samræmi við þær niðurstöður sem áður höfðu sést við meðferð með aliskireni eða hýdróklórtíaziði einu sér. Engar nýjar eða óvæntar niðurstöður komu fram sem skipta máli við meðferð hjá mönnum. Í 13 vikna eitrunarrannsókninni á rottum kom fram aukin frymisbólumyndun í frumum hnoðrabeltis nýrna (cellular vacuolation of the adrenal gland zona glomerulosa). Þetta kom fram hjá dýrum sem fengu meðferð með hýdróklórtíaziði en ekki hjá dýrum sem fengu aliskiren eitt sér eða burðarefni. Það var ekkert sem benti til að þetta kæmi fram af auknum alvarleika við meðferð með aliskiren/hýdróklórtíazið samsetningunni þar sem þetta kom einungis fram af lágmarks alvarleika hjá öllum dýrunum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni:

Örkristölluð sellulósa
Crospovidon
Mjólkursykurseinhýdrat
Hveitisterkja
Povidon
Magnesíumsterat
Vatnsfrí kísilkvoða
Talkúm

Töfluhúð:

Talkúm
Hýprómellósa
Macrogol
Títantvíoxíð (E171)
Rautt járnnoxíð (E172)
Gult járnnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

24 mánuðir

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

6.5 Gerð fláts og innihald

PA/Ál/PVC – Ál þynnur:

Stakar pakkningar innihalda 7, 14, 28, 30, 50 eða 56 töflur.
Fjölpakkningar innihalda 90, 98 eða 280 töflur

PVC/polychlorotrifluoroethylen (PCTFE) – Ál þynnur:

Stakar pakkningar innihalda 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 eða 98 töflur.
Stakar pakkningar (rifgataðar stakskammtaþynnur) innihalda 56 x 1 töflu.
Fjölpakkningar innihalda 280 töflur.
Fjölpakkningar (rifgataðar stakskammtaþynnur) innihalda 98 x 1 töflu.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir eða styrkleikar séu markaðssett.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Bretland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/680/021-040

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

13.04.2011

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um þetta lyf eru birtar á heimasíðu Lyfjastofnunar Evrópu
<http://www.ema.europa.eu>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

1. HEITI LYFS

Riprazo HCT 300 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 300 mg aliskiren (sem hemifumarat) og 12,5 mg hýdróklórtíazíð.

Hjálparefni: Hver tafla inniheldur 25 mg laktósaeinhýdrat og 24,5 mg hveitisterkju.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Hvít, með fjólubláum undirtóni, sporöskjulaga, filmuhúðuð tafla, kúpt á báðum hliðum, með áletruninni „CVI“ á annarri hliðinni og „NVR“ á hinni hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Meðferð við háþrýstingi af óþekktri orsök hjá fullorðnum

Riprazo HCT er ætlað sjúklingum sem ekki fá nægilega góða stjórn á blóðþrýstingi með aliskireni eða hýdróklórtíazíði einu sér.

Riprazo HCT er ætlað til að koma í staðinn fyrir fyrri meðferð hjá sjúklingum sem náð hafa fullnægjandi stjórn á blóðþrýstingi með aliskireni og hýdróklórtíazíði, gefnum samtímis, í sömu skömmtum og eru í samsetningunni.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Ráðlagður skammtur af Riprazo HCT er ein tafla á sólarhring. Riprazo HCT á að taka ásamt létttri máltíð einu sinni á sólarhring, helst alltaf á sama tíma. Ekki skal neyta greipaldinsafa með Riprazo HCT.

Blóðþrýstingslækkandi verkun næst að mestu innan 1 viku og hámarksverkun kemur yfirleitt fram innan 4 vikna.

Skömmun hjá sjúklingum sem ekki næst hjá nægilega góð stjórn á blóðþrýstingi með aliskireni eða hýdróklórtíazíði einu sér

Mæla má með því að skammtur hvors virka efnisins fyrir sig sé stilltur af sérstaklega áður en skipt er yfir á stöðluðu samsetninguna. Ef það er klínískt viðeigandi má íhuga að skipta beint af meðferð með einu lyfi yfir á stöðluðu samsetninguna.

Riprazo HCT 300 mg/12,5 mg má nota til meðferðar hjá þeim sjúklingum sem ekki næst hjá nægilega góð stjórn á blóðþrýstingi með 300 mg af aliskireni eða 12,5 mg af hýdróklórtíazíði einu sér eða með Riprazo HCT 150 mg/12,5 mg.

Ef ekki hefur náðst stjórn á blóðþrýstingi eftir 2-4 vikna meðferð, má auka skammtinn smám saman upp að hámarki Riprazo HCT 300 mg/25 mg á sólarhring. Skömmtunin skal vera einstaklingsbundin og aðlöguð að klínískri svörun sjúklingsins.

Skömmtun þegar lyfið er notað til að koma í staðinn fyrir aðra meðferð

Til hægðarauka má færa sjúklinga sem nota aliskiren og hýdróklórtíazíð í sitt hvorri töflunni yfir á stöðluðu samsetninguna í Riprazo HCT töflunum sem inniheldur sömu skammta.

Skert nýrnastarfsemi

Ekki þarf að aðlaga upphafsskammt hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2). Vegna hýdróklórtíazíð innihaldsins má ekki nota Riprazo HCT handa sjúklingum með þvagþurrð og handa sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (gaukulsíunarhraði (GFR) $< 30 \text{ ml/mín./1,73 m}^2$). Ekki má nota Riprazo HCT samhliða angíótensín II viðtakablokkum eða ACE hemlum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (GFR $< 60 \text{ ml/mín./1,73 m}^2$) (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.2).

Skert lifrastarfsemi

Ekki þarf að aðlaga upphafsskammt handa sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 5.2). Ekki má nota Riprazo HCT handa sjúklingum með verulega skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Aldraðir sjúklingar (eldri en 65 ára)

Ráðlagður upphafsskammtur af aliskiren hjá öldruðum sjúklingum er 150 mg. Hjá meirihluta aldraðra sjúklinga hafa ekki komið fram aukin blóðþrýstingslækkandi áhrif, sem eru klínískt mikilvæg, við það að auka skammtinn í 300 mg.

Börn og unglingar

Ekki er mælt með notkun Riprazo HCT fyrir börn og unglinga yngri en 18 ára þar sem engar upplýsingar liggja fyrir um öryggi og verkun (sjá kafla 5.2).

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virku efnum eða einhverju hjálparefnum (sjá kafla 6.1) eða öðrum efnum sem eru súlfónamíðafleiður.
- Saga um ofsabjúg í tengslum við aliskiren.
- Arfgengur eða sjálfvakinn ofsabjúgur.
- Annar og síðasti þriðjungur meðgöngu (sjá kafla 4.6).
- Þvagþurrð.
- Verulega skert nýrnastarfsemi (GFR $< 30 \text{ ml/mín./1,73 m}^2$).
- Þrálát blóðkalíumlækkun, blóðnatríumlækkun, blóðkalsíumhækkun og óhóflega mikið magn þvagsýru í sermi með einkennum.
- Verulega skert lífrastarfsemi.
- Ekki má nota aliskiren samhliða ciclosporini og itraconazoli, sem eru tveir mjög öflugir P-glýkóprótein (P-gp) hemlar, eða öðrum öflugum P-gp hemlum (t.d. kínidín) (sjá kafla 4.5).
- Ekki má nota aliskiren samhliða angíótensín II viðtakablokkum eða ACE hemlum hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (GFR $< 60 \text{ ml/mín./1,73 m}^2$) (sjá kafla 4.2, 4.4, 4.5 og 5.1).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Tvöföld hömlun á renín-angíótensín-aldósterónkerfinu

Greint hefur verið frá lágþrýstingi, yfirliði, heilaslagi, blóðkalíumhækkun og breytingum á nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun) hjá viðkvæmum einstaklingum sérstaklega ef notuð eru fleiri en eitt lyf sem hafa áhrif á kerfið (sjá kafla 5.1). Tvöföld hömlun renín-angíótensín-aldósterónkerfisins með því að gefa samhliða aliskiren og ACE hemil eða angíótensín II viðtakablokka er því ekki ráðlögð.

Ekki má nota aliskiren samhliða angíótensín II viðtakablokkum eða ACE hemlum hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (GFR $< 60 \text{ ml/mín./1,73 m}^2$) (sjá kafla 4.3).

Hjartabilun

Gæta skal varúðar við notkun aliskiren hjá sjúklingum með alvarlega hjartabilun (af flokki III-IV samkvæmt flokkun New York Heart Association (NYHA)). Nota skal Riprazo HCT með varúð hjá sjúklingum með hjartabilun vegna takmarkaðra upplýsinga um klíniska verkun og öryggi.

Ofsabjúgur

Eins og fyrir önnur lyf sem verka á renín-angiótensín kerfið, hefur verið greint frá ofsabjúg eða einkennum sem benda til ofsabjúgs (þroti í andliti, vörum, koki og/eða tungu) hjá sjúklingum í meðferð með aliskireni.

Þó nokkrir þessara sjúklinga höfðu áður fengið ofsabjúg eða einkenni sem bentu til ofsabjúgs, í sumum tilvikum í kjölfar notkunar annarra lyfja sem geta valdið ofsabjúg, þar með talið blokka á renín-angiótensín-aldósterónkerfið (ACE hemla eða angiótensín viðtakablokka (sjá kafla 4.8)).

Sjúklingar sem hafa áður fengið ofsabjúg geta verið í aukinni hættu á að fá ofsabjúg meðan á meðferð með aliskireni stendur (sjá kafla 4.3 og 4.8). Því skal gæta varúðar þegar aliskireni er á vistað handa sjúklingum með sögu um ofsabjúg og hafa skal náið eftirlit með þeim sjúklingum meðan á meðferðinni stendur (sjá kafla 4.8) einkum í upphafi meðferðarinnar.

Ef fram kemur ofsabjúgur skal tafarlaust hætta meðferð með Riprazo HCT og veita viðeigandi meðferð og eftirlit þar til einkennin eru algerlega og endanlega horfin. Ef tunga, raddfæri eða barkakýli verða fyrir áhrifum, skal gefa adrenalín. Að auki skal tryggja að öndunarvegurinn haldist opinn.

Sjúklingar með natríumskort og/eða minnkað blóðrúmmál

Hjá sjúklingum með natríumskort og/eða minnkað blóðrúmmál, svo sem þeim sem fá stóra skammta af þvagræsilyfjum, getur lágur blóðþrýstingur með einkennum komið fyrir þegar meðferð með Riprazo HCT er hafin. Riprazo HCT skal aðeins nota eftir að natríumskortur og/eða minnkað blóðrúmmál hefur verið leiðrétt.

Truflun á blóðsaltajafnvægi

Einungis skal hefja meðferð með Riprazo HCT eftir að blóðkalíumlækkun og sérhver samfarandi blóðmagnesiumlækkun hefur verið leiðrétt. Tíazíð þvagræsilyf geta leitt til blóðkalíumlækkunar eða aukið blóðkalíumlækkun sem þegar er til staðar. Nota skal tíazíð þvagræsilyf með varúð hjá sjúklingum sem hafa sjúkdóma sem valda kalíumtapi, t.d. nýrnasjúkdóma sem valda tapi blóðsalta sem og skerta nýrnastarfsemi af völdum hjartasjúkóms. Ef blóðkalíumlækkun kemur fram meðan á meðferð með hýdróklórtíazíði stendur skal stöðva meðferð með Riprazo HCT þar til kalíumpéttni hefur verið leiðrétt og hún helst stöðug. Þrátt fyrir að blóðkalíumlækkun geti komið fram við notkun þvagræsilyfja af flokki tíazíða, getur samhliða meðferð með aliskireni dregið úr þeirri blóðkalíumlækkun. Hætta á blóðkalíumlækkun er meiri hjá sjúklingum með skorpulífur, sjúklingum sem fá kröftug þvaglát, sjúklingum sem taka inn ófullnægjandi magn salta og sjúklingum sem fá samhliða meðferð með barksterum eða nýrnahettubarkarörvandi hormón (ACTH) (sjá kafla 4.5 og 4.8).

Á hinn bóginn hefur aukning kalíums í sermi sést í tengslum við notkun aliskirens eftir markaðssetningu og hún getur aukist enn frekar við samhliða notkun annarra lyfja sem verka á renín-angiótensín-aldósterónkerfið eða bólgueyðandi gigtarlyfja (NSAID). Ef samhliða gjöf er talin nauðsynleg er ráðlagt, samkvæmt hefðbundnu vinnulagi, að meta reglulega nýrnastarfsemi þar með talið að mæla blóðsölt í sermi. Ekki má nota aliskiren samhliða ACE hemlum eða angiótensín II viðtakablokkum hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi ($GFR < 60 \text{ ml/mín./1,73 m}^2$) (sjá kafla 4.3, 4.5 og 4.8).

Tíazíð þvagræsilyf geta leitt til blóðnatríumlækkunar og blóðlýtingar af völdum blóðklóriðlækkunar og þau geta einnig aukið blóðnatríumlækkun sem þegar er til staðar. Blóðnatríumlækkun með einkennum frá taugakerfi (ógleði, vaxandi rugli, sinnuleysi) hefur komið fram. Einungis skal hefja meðferð með hýdróklórtíazíði eftir að blóðnatríumlækkun, sem þegar er til staðar, hefur verið leiðrétt. Ef veruleg eða hröð blóðnatríumlækkun kemur fram meðan á meðferð með Riprazo HCT stendur, skal stöðva meðferð þar til þéttni natríums í blóði er aftur orðin eðlileg.

Ekkert bendir til þess að Riprazo HCT dragi úr eða komi í veg fyrir blóðnatríumlækkun vegna þvagræsilyfja. Klóríðskortur er almennt vægur og þarfnast yfirleitt ekki meðferðar.

Hafa skal reglulegt eftirlit með jafnvægi blóðsalta, sérstaklega kalíums, natríums og magnesíums, hjá öllum sjúklingum sem fá tíazíð þvagræsilyf.

Tíazíð draga úr útskilnaði kalsíums í þvagi og geta valdið smávægilegri, ósamfelldri hækkun kalsíums í sermi án þess að þekktar truflanir á efnaskiptum kalsíums séu til staðar. Sjúklingar með blóðkalsíumhækkun mega ekki nota Riprazo HCT og einungis skal nota það eftir að blóðkalsíumhækkun sem er til staðar hefur verið leiðrétt. Stöðva skal meðferð með Riprazo HCT ef blóðkalsíumhækkun kemur fram meðan á meðferð stendur. Hafa skal reglulegt eftirlit með sermisþéttni kalsíums meðan á meðferð með tíazíðum stendur. Veruleg blóðkalsíumhækkun getur bent til dulinnar ofstarfsemi í kalkkirtlum. Hætta skal meðferð með tíazíðum áður en virkni kalkkirtla er rannsökuð.

Skert nýrnastarfsemi og nýrnaígræðsla

Tíazíð þvagræsilyf geta valdið auknu köfnunarefni í blóði hjá sjúklingum með langvinnan nýrnasjúkdóm. Þegar Riprazo HCT er notað hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, er ráðlagt að hafa reglulegt eftirlit með þéttni blóðsalta í sermi, þar með talið kalíums, kreatínins og þvagsýru. Ekki má nota Riprazo HCT hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi eða þvagþurrð (sjá kafla 4.3).

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta nýrnastarfsemi ($GFR \geq 30 \text{ ml/mín./1,73 m}^2$).

Engin reynsla er af notkun Riprazo HCT hjá sjúklingum sem nýlega hafa gengist undir nýrnaígræðslu.

Eins og við á um önnur lyf sem verka á renín-angiotensín kerfið, skal gæta varúðar þegar aliskiren er gefið sjúklingum með sjúkdóma sem geta valdið skertri nýrnastarfsemi, svo sem blóðþurrð (t.d. vegna blóðmissis, verulegs eða langvarandi niðurgangs, langvarandi uppkasta o.s.frv.), hjartasjúkdómum, lifrarsjúkdómum, sykursýki eða nýrnasjúkdómum. Ekki má nota aliskiren samhliða ACE hemlum eða angiotensín II viðtakablokkum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi ($GFR < 60 \text{ ml/mín./1,73 m}^2$). Greint hefur verið frá bráðri nýrnabilun, sem gengur til baka þegar meðferð er hætt, hjá sjúklingum í áhættuhóp sem fengið hafa aliskiren eftir markaðssetningu þess. Ef fram koma einhver merki um nýrnabilun skal tafarlaust hætta meðferð með aliskireni.

Skert lifrastarfsemi

Gæta skal varúðar við notkun tíazíða hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi eða versnandi lifrarsjúkdóm, því minniháttar breytingar á vökva- og saltajafnvægi geta valdið lifrardái. Ekki þarf að aðlaga upphafsskammt hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta lifrastarfsemi. Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Riprazo HCT hjá sjúklingum með verulega skerta lifrastarfsemi. Vegna hýdróklórtíazíð innihaldsins má ekki nota Riprazo HCT hjá sjúklingum með verulega skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 4.3 og 5.2).

Engin klínísk reynsla er af notkun Riprazo HCT hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi.

Í meðallagi öflugir P-gp hemlar

Samhliða notkun 300 mg af aliskireni og 200 mg af ketoconazoli olli 76% aukningu á AUC fyrir aliskiren og samhliða notkun 300 mg af aliskireni og 240 mg af verapamili olli 97% aukningu á AUC fyrir aliskiren. Því skal gæta varúðar þegar aliskiren er notað með í meðallagi öflugum P-gp hemlum eins og ketoconazoli eða verapamili (sjá kafla 4.5).

Ósæðar- og míturlokubrenslis, ofvaxtarhjärtavöðvakvilli með teppu

Eins og við á um önnur æðavíkkandi lyf, skal gæta varúðar hjá sjúklingum með ósæðar- eða míturlokubrenslis eða ofvaxtarhjärtavöðvakvilli með teppu.

Nýrnslagæðarþrenslis og nýrnaháþrýstingur

Engar klínískar rannsóknir með samþanburðarhópi liggja fyrir varðandi notkun Riprazo HCT hjá sjúklingum með nýrnslagæðarþrenslis öðrum eða báðum megin eða sem eru með eitt nýra og nýrnslagæðarþrenslis. Hins vegar, eins og við á um önnur lyf sem verka á renín-angíótensín kerfið, er aukin hætt á skertri nýrnastarfsemi, þar með talið bráðri nýrnabilun, þegar sjúklingar með nýrnslagæðarþrenslis eru meðhöndlaðir með aliskireni. Því skal gæta varúðar hjá þessum sjúklingum. Ef nýrnabilun kemur fram skal hætta meðferð.

Rauðir úlfar

Greint hefur verið frá því að þvagræsilyf af flokki tíazíða, þ.m.t. hýdróklórtíazíð, geti valdið versnun eða virkjun rauðra úlfa.

Áhrif á efnaskipti og innkirtla

Þvagræsilyf af flokki tíazíða, þ.m.t. hýdróklórtíazíð, geta breytt sykurboli og aukið þéttni kólesteróls, þriglýseríða og þvagsýru í sermi. Hjá sjúklingum með sykursýki getur þurft að breyta skömmtum insúlíns eða sykursýkilyfja til inntöku. Ekki má nota Riprazo HCT samhliða angíótensín II viðtakablokkum eða ACE hemlum hjá sjúklingum með sykursýki (sjá kafla 4.3).

Vegna hýdróklórtíazíðhlutans, má ekki nota Riprazo HCT þegar þvagsýruhækkun í blóði með einkennum er til staðar (sjá kafla 4.3). Hýdróklórtíazíð getur aukið magn þvagsýru í sermi vegna minnkaðrar úthreinsunar þvagsýru og getur þannig valdið enn meiri þvagsýruhækkun í blóði og þar með þvagsýrugigt hjá sjúklingum sem eru næmir fyrir því.

Tíazíð draga úr útskilnaði kalsíums í þvagi og geta valdið smávægilegri, ósamfelldri hækkun kalsíums í sermi án þess að þekktar truflanir á efnaskiptum kalsíums séu til staðar. Sjúklingar með blóðkalsíumhækkun mega ekki nota Riprazo HCT og einungis skal nota það eftir að blóðkalsíumhækkun sem er til staðar, hefur verið leiðrétt. Stöðva skal meðferð með Riprazo HCT ef blóðkalsíumhækkun kemur fram meðan á meðferð stendur. Hafa skal reglulegt eftirlit með sermisþéttni kalsíums meðan á meðferð með tíazíðum stendur. Veruleg blóðkalsíumhækkun getur bent til dulinnar ofstarfsemi í kalkkirtlum. Hætta skal meðferð með tíazíðum áður en virkni kalkkirtla er rannsökuð.

Ljósnaemi

Greint hefur verið frá tilvikum um ljósnaemisviðbrögð við meðferð með þvagræsilyfjum af flokki tíazíða (sjá kafla 4.8). Ef ljósnaemisviðbrögð koma fram meðan á meðferð með Riprazo HCT stendur er mælt með því að stöðva meðferðina. Ef talið er nauðsynlegt að hefja aftur meðferð með þvagræsilyfi, er mælt með því að svæði sem eru útsett fyrir sólarljósi eða tilbúnum UVA geislum séu varin.

Bráð þrönghornsgláka

Í tengslum við notkun hýdróklórtíaziðs, sem er súlfónamíð, hafa komið fram viðbrögð sem leitt hafa til bráðrar tímabundinnar þrængingar ljósops og bráðrar þrönghornsgláku. Einkennin eru m.a. brátt tilkomin minnkuð sjónskerpa eða verkir í augum og yfirleitt koma þau innan nokkurra klukkustunda eða innan nokkurra vikna frá því að meðferð hefst. Ómeðhöndluð bráð þrönghornsgláka getur leitt til óafturkræfs sjóntaps. Aðalmeðferðin er að stöðva notkun hýdróklórtíaziðs eins hratt og hægt er. Nauðsynlegt getur verið að íhuga skjóta lyfjameðferð eða skurðaðgerð ef augnþrýstingurinn er áfram hár. Áhættuþættir bráðrar þrönghornsgláku geta m.a. verið saga um ofnæmi fyrir súlfónamíðum og penicillínofnæmi.

Almennt

Ef fram kemur mikill og viðvarandi niðurgangur skal stöðva meðferð með Riprazo HCT.

Eins og við á um öll blóðþrýstingslækkandi lyf, getur mikil lækkun á blóðþrýstingi hjá sjúklingum með blóðþurrðar hjartakvilla eða blóðþurrðar kransæðasjúkdóm valdið hjartadrepri eða heilaáfalli.

Ofnæmisviðbrögð gegn hýdróklórtíaziði geta komið fram hjá sjúklingum, en eru líklegri hjá sjúklingum með ofnæmi og astma.

Hjálparefni

Riprazo HCT inniheldur mjólkursykur. Sjúklingar með galaktósaóþol, Lappaktasaskort eða vanfrásog glúkósa-galaktósa, sem eru mjög sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki nota lyfið.

Riprazo HCT inniheldur hveitisterku. Sjúklingar með glútenóþol mega nota lyfið. Sjúklingar með ofnæmi fyrir hveiti (sem er ekki það sama og glútenóþol) skulu ekki nota lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Upplýsingar um milliverkanir Riprazo HCT

Lyf sem hafa áhrif á þéttni kalíums í sermi: Kalíumsparandi áhrif aliskirens draga úr kalíumlosandi áhrifum hýdróklórtíaziðs. Hins vegar er búist við að önnur lyf sem tengjast kalíumtapi og blóðkalíumlækkun (t.d. önnur kalíumlosandi þvagræsilyf, barksterar, hægðalyf, ACTH (adrenocorticotrophic hormone), amfotericin, carbenoxolon, penicillin G, salicylsýra og afleiður) auki þessi áhrif hýdróklórtíaziðs á kalíum í sermi. Hins vegar getur samhliða notkun annarra lyfja sem hafa áhrif á renín-angiótensín-aldósterónkerfið, bólgueyðandi gigtarlyfja eða efna sem auka þéttni kalíums í sermi (t.d. kalíumsparandi þvagræsilyfja, kalíumuppbótar, saltauppbótar sem inniheldur kalíum, heparíns), orsakað aukningu kalíums í sermi. Ef samhliða lyfjagjöf með lyfi sem hefur áhrif á þéttni kalíums í sermi er talin nauðsynleg er ráðlegt að gæta varúðar. Ekki má nota aliskiren samhliða angiótensín II viðtakablokkum eða ACE hemlum hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi ($GFR < 60 \text{ ml/min./1,73 m}^2$) og slík samhliða notkun er ekki ráðlögð hjá öðrum sjúklingum (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.1).

Lyf sem eru viðkvæm fyrir kalíumþéttni í sermi: Mælt er með reglubundnu eftirliti með þéttni kalíums í sermi þegar Riprazo HCT er gefið með lyfjum sem raskanir á þéttni kalíums í sermi hafa áhrif á (t.d. digitalisglúkósíðar, lyf við hjartsláttartruflunum).

Bólgueyðandi verkjalyf (NSAID), þ.m.t. sértækir cýklóoxýgenasa-2 hemlar (COX-2 hemlar), acetylsalicylsýra og ósértæk bólgueyðandi verkjalyf (NSAID): Eins og við á um önnur lyf sem hafa áhrif á renín-angiótensín kerfið, geta bólgueyðandi gigtarlyf dregið úr blóðþrýstingslækkandi áhrifum aliskirens. Bólgueyðandi gigtarlyf geta einnig dregið úr þvagræsandi og blóðþrýstingslækkandi áhrifum hýdróklórtíaziðs.

Hjá sumum sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjúklingar með ofþornun og aldraðir sjúklingar) geta aliskiren og hýdróklórtíazið, notuð samhliða bólgueyðandi gigtarlyfjum, valdið frekari skerðingu á nýrnastarfsemi, þar með talið hugsanlega bráðri nýrnabilun, sem yfirleitt gengur til baka. Því skal gæta varúðar þegar Riprazo HCT er notað samhliða bólgueyðandi gigtarlyfjum, einkum hjá öldruðum sjúklingum.

Önnur blóðþrýstingslækkandi lyf: Blóðþrýstingslækkandi áhrif Riprazo HCT geta aukist þegar það er notað samhliða öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum.

Frekari upplýsingar um milliverkanir aliskirens

Ekki má nota aliskiren samhliða angiotensín II viðtakablokkum eða ACE hemlum hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (GFR < 60 ml/mín./1,73 m²) og slík samhliða notkun er ekki ráðlögð hjá öðrum sjúklingum (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.1).

Efnasambönd sem rannsökuð hafa verið í klínískum lyfjahvarfarannsóknum á aliskireni eru acenocoumarol, atenolol, celecoxib, fenofibrat, pioglitazon, allopurinol, isosorbid-5-mononitrat, digoxin, metformin, amlodipin, atorvastatin, cimetidin og hýdróklórtíazíð. Engar klínískt mikilvægar milliverkanir hafa komið fram. Þar af leiðandi er ekki nauðsynlegt að breyta skömmtum aliskirens eða þessara lyfja sem gefin eru samhliða.

P-glykóprótein milliverkanir: MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) reyndist vera helsta útflæðiskerfið sem átti þátt í frásogi aliskirens í þörmum og útskilnaði þess í galli í forklínískum rannsóknum. Rifampicin sem er hvati P-gp, minnkaði aðgengi aliskirens um u.þ.b. 50% í klínískri rannsókn. Aðrir hvatar P-gp (jóhannesarjurt) geta dregið úr aðgengi aliskirens. Þrátt fyrir að þetta hafi ekki verið rannsakað fyrir aliskiren, er vitað að P-gp stjórnar einnig upptöku ýmissa hvarfefna í vefjum og að P-gp hemlar geta aukið styrkhlutfall milli vefja og plasma. Því má vera að P-gp hemlar auki þétti í vefjum meira en í plasma. Tilhneiging til milliverkana við lyf á P-gp seti mun líklega ráðast af því hve mikil hömlun er á flutningskerfinu.

Öflugir P-gp hemlar: Milliverkanarannsókn með stökum skammti hjá heilbrigðum einstaklingum hefur sýnt að ciclosporin (200 og 600 mg) eykur C_{max} fyrir aliskiren 75 mg um það bil 2,5-falt og AUC um það bil 5-falt. Vera má að aukningin sé meiri eftir því sem skammtar aliskirens eru stærri. Itraconazol (100 mg) eykur AUC fyrir aliskiren (150 mg) 6,5-falt og C_{max} 5,8-falt, hjá heilbrigðum einstaklingum. Því má ekki nota aliskiren og öflugar P-gp hemla samhliða (sjá kafla 4.3).

Í meðallagi öflugir P-gp hemlar: Samhliða notkun ketoconazols (200 mg) og aliskirens (300 mg) olli 76% aukningu á AUC fyrir aliskiren og samhliða notkun verapamils (240 mg) og aliskirens (300 mg) olli 97% aukningu á AUC fyrir aliskiren. Þúist er við að breyting á plasmabéttni aliskirens, þegar ketoconazol eða verapamil er til staðar, sé innan þeirra marka sem fram kæmu ef skammtur aliskirens væri tvöfaldaður. Allt að 600 mg skammtar af aliskireni, þ.e. tvöfaldur ráðlagður hámarksmeðferðarskammtur, hafa þólast vel í klínískum samanburðarrannsóknum. Forklínískar rannsóknir gefa til kynna að samhliða notkun aliskirens og ketoconazols auki frásog aliskirens í meltingarvegi og dragi úr útskilnaði þess í galli. Því skal gæta varúðar þegar aliskiren er notað samhliða ketokonazoli, verapamili eða öðrum í meðallagi öflugum P-gp hemlum (clarithromycin, telithromycin, erythromycin, amiodaron).

P-gp hvarfefni eða vægir hemlar: Engar mikilvægar milliverkanir við atenolol, digoxin, amlodipin eða cimetidin hafa komið fram. Þegar aliskiren (300 mg) var gefið ásamt atorvastatini (80 mg), jukust AUC og C_{max} fyrir aliskiren við jafnvægi, um 50%.

Hemlar fjölpeptíða sem flytja lífrænar anjónir: Forklínískar rannsóknir benda til þess að aliskiren geti verið hvarfefni fjölpeptíða sem flytja lífrænar anjónir. Þess vegna er hugsanlegt að fram komi milliverkanir milli hemla fjölpeptíða sem flytja lífrænar anjónir og aliskirens við samhliða notkun (sjá milliverkanir við greipaldinsafa).

Greipaldinsafi: Neysla greipaldinsafa með aliskireni olli minnkun á AUC og lækkun á C_{max} fyrir aliskiren. Samhliða notkun með aliskireni 150 mg olli 61% minnkun á AUC fyrir aliskiren og samhliða notkun með aliskireni 300 mg olli 38% minnkun á AUC fyrir aliskiren. Þessi minnkun er líklega vegna hömlunar greipaldinsafa á upptöku aliskirens í meltingarvegi sem stjórnast af fjölpeptíðum sem flytja lífrænar anjónir (Organic Anion Transporting Polypeptides). Þess vegna, sökum hættu á meðferðarþresti, skal ekki neyta greipaldinsafa með Riprazo HCT.

Furosemíð: Þegar aliskiren var gefið samhliða furosemíði, minnkaði AUC fyrir furosemíð um 28% og C_{max} um 49%. Því er mælt með að fylgst sé með verkuninni, þegar verið er að hefja og aðlaga meðferð með furosemíði, til að koma í veg fyrir hugsanlega vannýtingu furosemíðs við klínískar aðstæður þar sem blóðrúmmál er of mikið (volume overload).

Warfarin: Ekki hefur verið lagt mat á áhrif aliskirens á lyfjahvörf warfarins.

Milliverkanir við fæðu: Sýnt hefur verið fram á að fituríkar máltíðir draga verulega úr frásogi aliskirens.

Frekari upplýsingar um milliverkanir hýdróklórtíaziðs

Milliverkanir geta komið fram þegar eftirtalin lyf eru gefin samhliða þvagræsilyfjum af flokki tíaziða:

Lítíum: Tíazið draga úr úthreinsun lítíums um nýru, því getur hýdróklórtíazið aukið líkurnar á lítíumeitrun. Samhliða notkun lítíums og hýdróklórtíaziðs er ekki ráðlögð. Ef nauðsynlegt reynist að nota þessi lyf samhliða er ráðlagt að viðhafa náði eftirlit með sermispéttni lítíums meðan á samhliða meðferðinni stendur.

Lyf sem gætu valdið torsades de pointes: Vegna hættu á blóðkalíumlækkun skal gefa hýdróklórtíazið með varúð þegar það er gefið í tengslum við lyf sem geta valdið torsades de pointes, sérstaklega lyf við hjartsláttaróreglu í flokki Ia og flokki III og sum geðrofslyf.

Lyf sem hafa áhrif á natriúmpéttni í sermi: Áhrif þvagræsilyfja til blóðnatriúmlækkunar geta aukist við samhliða gjöf lyfja svo sem þunglyndislyfja, geðrofslyfja, flogaveikilyfja o.s.frv. Gæta skal varúðar við langtímanotkun þessara lyfja.

Blóðþrýstingshækkandi amín (t.d. noradrenalin og adrenalin): Hýdróklórtíazið geta dregið úr svörun við blóðþrýstingslækkandi amínum svo sem noradrenalin. Klínískt mikilvægi þessara áhrifa er ekki fullþekkt og ekki nægilega mikið til þess að útiloka notkun þeirra.

Digoxín og aðrir digitalisglýkósíðar: Blóðkalíumlækkun eða blóðmagnesíumlækkun af völdum tíaziða geta komið fram sem aukaverkanir og aukið hættu á hjartsláttartruflunum af völdum digitalis.

D-vítamín og kalsíumsölt: Samhliða notkun þvagræsilyfja af flokki tíaziða, þ.m.t. hýdróklórtíaziðs, og D-vítamíns eða kalsíumsalta getur aukið hækkun á péttni kalsíums í sermi. Samhliða notkun þvagræsilyfja af flokki tíaziða getur leitt til blóðkalsíumhækkunar hjá sjúklingum sem eru útsettir fyrir blóðkalsíumhækkun (t.d. vegna kalkvakaóhófs, illkynja sjúkdóms eða D-vítamín miðlaðs sjúkdómsástands) með því að auka endurupptöku kalsíums í nýrnarpíplum.

Lyf við sykursýki (t.d. insulín og sykursýkilyf til inntöku): Tíazið geta breytt sykurþoli. Nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammta sykursýkilyfja (sjá kafla 4.4). Gæta skal varúðar við notkun metformíns vegna hættu á mjólkursýrublóðsýringu af völdum mögulegrar starfrænnar nýrnabilunar í tengslum við notkun hýdróklórtíaziðs.

Beta-blokkar og diazoxid: Samhliða notkun þvagræsilyfja af flokki tíaziða, þ.m.t. hýdróklórtíaziðs, og beta-blokka getur aukið hættuna á blóðsykurshækkun. Þvagræsilyf af flokki tíaziða, þ.m.t. hýdróklórtíazið, geta aukið blóðsykurshækkandi áhrif diazoxíds.

Lyf til meðferðar við þvagsýrugigt: Aðlögun á skammti lyfja sem auka útskilnað þvagsýru getur verið nauðsynleg vegna þess að hýdróklórtíazið getur aukið sermispéttni þvagsýru. Nauðsynlegt getur verið að stækka skammta probenecíds eða sulfínpyrazons. Samhliða notkun með þvagræsilyfjum af flokki tíaziða, þ.m.t. hýdróklórtíaziði, getur aukið tíðni ofnæmis fyrir allopurinoli.

Andkólinvirk lyf og önnur lyf sem hafa áhrif á hreyfingar meltingarvegar: Andkólinvirk lyf (t.d. atropín, biperiden) geta aukið aðgengi þvagræsilyfja af flokki tíaziða, vegna minni hreyfinga meltingarvegar og hægari magatæmingar. Hins vegar er búist við að lyf sem auka hreyfingar meltingarvegarins, svo sem cisaprid, geti dregið úr aðgengi þvagræsilyfja af flokki tíaziða.

Amantadin: Tíazið, þ.m.t. hýdróklórtíazið, geta aukið hættu á aukaverkunum af völdum amantadins.

Jónaskiptaresín: Colestyramin og colestipol draga úr frásogi tíazið þvagræsilyfja, þ.m.t. hýdróklórtíaziðs. Þetta getur leitt til þess að meðferðaráhrif tíazið þvagræsilyfja náist ekki. Hins vegar, ef skömmtun hýdróklórtíaziðs og resína er sett þannig upp að hýdróklórtíazið sé gefið að minnsta kosti 4 klst. áður eða 4-6 klst. eftir að resín eru gefin, gæti það haldið þessari milliverkun í lágmarki.

Frumueyðandi lyf: Tíazið, þ.m.t. hýdróklórtíazið, geta minnkað útskilnað frumueyðandi lyfja (t.d. cyclofosfamid, metotrexat) um nýru og aukið mergbælandi áhrif þeirra.

Vöðvaslakandi lyf sem ekki valda afskautun: Tíazið, þ.m.t. hýdróklórtíazið, auka verkun vöðvaslakandi lyfja, svo sem curareafleiðna.

Áfengi, barbitúröt og ávanabindandi verkjalyf: Samhliða gjöf tíazið þvagræsilyfja og efna sem einnig hafa blóðþrýstingslækkandi áhrif (t.d. með því að draga úr adrenvirkni í miðtaugakerfinu eða með því að hafa bein æðavíkkandi áhrif) getur aukið stöðubundinn lágþrýsting.

Metyldopa: Greint hefur verið frá einstökum tilvikum um blóðlýsublóðleysi hjá sjúklingum á samhliða meðferð með hýdróklórtíaziði og metyldopa.

Skuggaefni sem innihalda jöð: Við vökvaskort vegna þvagræsimeðferðar er aukin hættu á bráðri nýrnabilun, sérstaklega þegar um er að ræða stóra skammta af skuggaefnum sem innihalda jöð. Leiðréttu skal vökvafjafnvægi fyrir gjöf skuggaefnisins.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Ekki liggja fyrir neinar upplýsingar um notkun aliskirens á meðgöngu. Aliskiren hafði ekki fósturskemmandi áhrif hjá rottum eða kaninum (sjá kafla 5.3). Önnur efnasambönd sem verka beint á renín-angiótensín-aldósterónkerfið hafa tengt á varlegum vansköpunum fósturs og nýburadauða þegar þau hafa verið notuð á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu. Takmörkuð reynsla er af meðferð með hýdróklórtíaziði á meðgöngu, einkum á fyrsta þriðjungi meðgöngu. Dýrarannsóknir eru ófullnægjandi.

Hýdróklórtíazið fer yfir fylgju. Á grundvelli lyfjafræðilegs verkunarháttar hýdróklórtíaziðs getur notkun þess á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu haft áhrif á flæði milli fósturs og fylgju og getur m.a. valdið gulu, truflunum á saltafjafnvægi og blóðflagnafæð hjá fósturi eða nýbura.

Ekki á að nota hýdróklórtíazið við bjúg á meðgöngu, háþrýstingi á meðgöngu eða meðgöngueitrun vegna hættu á minnkaðu plasmarúmmáli og of litlu gegnumflæði blóðs um fylgju (placental hypoperfusion), án þess að hafa gagnleg áhrif á framgang sjúkdómsins.

Ekki á að nota hýdróklórtíazið við háþrýstingi af óþekktri orsök hjá þunguðum konum nema í mjög sjaldgæfum tilvikum þegar ekki er hægt að nota neina aðra meðferð.

Engar sértækar klínískar rannsóknir hafa verið gerðar á þessari samsetningu og ætti því ekki að nota Riprazo HCT á fyrsta þriðjungi meðgöngu eða handa konum sem ráðgera þungun og ekki má nota það á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.3). Ef þungun er ráðgerð skal skipta tímanlega yfir á aðra meðferð. Ef þungun uppgötvast meðan á meðferð stendur, skal stöðva meðferð með Riprazo HCT eins fljótt og hægt er.

Brjóstgjöf

Ekki er vitað hvort aliskiren skilst út í brjóstamjólki. Aliskiren skildist út í mjólk hjá mjólkandi rottum.

Hýdróklórtíazið skilst í litlu magni út í brjóstamjólki. Stórir skammtar af tíaziðum sem valda mikið auknum þvaglátum geta hamlað mjólkurmyndun.

Ekki er mælt með að nota Riprazo HCT meðan barn er haft á brjósti. Ef konur sem hafa barn á brjósti nota Riprazo HCT skal nota eins litla skammta og hægt er.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Ólíklegt er að Riprazo HCT hafi áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Við akstur og notkun véla skal samt sem áður hafa í huga að stundum getur komið fram sundl eða þreyta við blóðþrýstingslækkandi meðferð.

4.8 Aukaverkanir

Aliskiren/hýdróklórtíazíð samsetning

Riprazo HCT hefur verið metið með tilliti til öryggis í 9 klínískum rannsóknum hjá rúmlega 3.900 sjúklingum, þar á meðal voru fleiri en 700 meðhöndlaðir lengur en í 6 mánuði og 190 lengur en í 1 ár. Ekki komu í ljós nein tengsl milli tíðni aukaverkana og kyns, aldurs, líkamsþyngdarstuðuls, kynþáttar eða þjóðernis. Heildartíðni aukaverkana við meðferð með allt að 300 mg/25 mg af Riprazo HCT var svipuð og við meðferð með lyfleysu. Aukaverkanirnar voru yfirleitt vægar og tímabundnar og aðeins í sjaldgæfum tilvikum hefur þurft að hætta meðferðinni vegna þeirra. Algengasta aukaverkunin sem komið hefur fram við meðferð með Riprazo HCT er niðurgangur. Aukaverkanir sem greint hefur verið frá vegna hvors virka innihaldsefnisins í Riprazo HCT fyrir sig (aliskiren og hádróklórtíazíð) og tilgreindar eru í viðkomandi málsgreinum um hvort innihaldsefnið fyrir sig gætu einnig komið fram við meðferð með Riprazo HCT.

Tíðni aukaverkananna sem tilgreindar eru hér á eftir er skilgreind samkvæmt eftirfarandi: Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Meltingarfæri	
Algengar:	Niðurgangur

Niðurgangur: Niðurgangur er skammtaháð aukaverkun af aliskireni. Í klínískum samanburðarrannsóknum var tíðni niðurgangs hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Riprazo HCT 1,3% samanborið við 1,4% hjá sjúklingum sem fengu meðferð með aliskireni eða 1,9% hjá sjúklingum sem fengu meðferð með hádróklórtíazíði.

Kalíum í sermi: Í stórra klínískri samanburðarrannsókn með lyfleysu vógu gagnstæð áhrif aliskirens (150 mg eða 300 mg) og hádróklórtíazíðs (12,5 mg eða 25 mg) á kalíum í sermi, því sem næst upp á móti hvort öðru hjá mörgum sjúklingum. Hjá öðrum sjúklingum voru önnur hvor áhrifin ríkjandi. Hafa skal reglubundið eftirlit með þéttni kalíums í sermi til að greina mögulegt ójafnvægi í blóðsöltum hjá sjúklingum í áættu, með reglulegu millibili (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Viðbótarupplýsingar um hvort virka innihaldsefnið fyrir sig

Aðrar aukaverkanir sem áður hefur verið greint frá varðandi annað virku innihaldsefnanna geta hugsanlega átt við um Riprazo HCT, jafnvel þótt þeirra hafi ekki orðið vart í klínískum rannsóknum.

Aliskiren

Heildartíðni aukaverkana af meðferð með allt að 300 mg af aliskireni var svipuð og við meðferð með lyfleysu. Aukaverkanirnar voru yfirleitt vægar og tímabundnar og aðeins í sjaldgæfum tilvikum hefur þurft að hætta meðferðinni vegna þeirra. Algengasta aukaverkunin er niðurgangur.

Aukaverkanir sem þekktar eru af völdum aliskirens eru tilgreindar í töflunni hér á eftir samkvæmt sömu venju og lýst er að ofan fyrir stöðluðu samsetninguna.

Taugakerfi	
Algengar:	Sundl
Æðar	
Sjaldgæfar:	Lágþrýstingur
Meltingarfæri	
Algengar:	Niðurgangur
Ónæmiskerfi	
Mjög sjaldgæfar:	Ofnæmisviðbrögð
Húð og undirhúð	
Sjaldgæfar:	Útbrot, verulegar aukaverkanir á húð, þar með talið eitrunardreplos húðþekju og áhrif á slímhúð í munni
Mjög sjaldgæfar:	Ofsabjúgur
Stoðkerfi og stoðvefur	
Algengar:	Liðverkir
Nýru og þvagsfæri	
Sjaldgæfar:	Bráð nýrnabilun, skert nýrnastarfsemi
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
Sjaldgæfar:	Bjúgur á útlimum
Rannsóknaniðurstöður	
Algengar:	Blóðkalíumhækkun
Mjög sjaldgæfar:	Lækkun á hemóglóbíni, lækkun á hematókrít
Mjög sjaldgæfar:	Aukið magn kreatíníns í blóði

Ofsabjúgur og ofnæmisviðbrögð hafa komið fram við meðferð með aliskireni. Í klínískum samanburðarrannsóknum komu ofsabjúgur og ofnæmisviðbrögð mjög sjaldan fram við meðferð með aliskireni en tíðnin var sambærileg við meðferð með lyfleysu eða samanburðarlyfi.

Einnig hefur verið greint frá tilvikum um ofsabjúg eða einkennum sem benda til ofsabjúgs (þroti í andliti, vörum, koki og/eða tungu) eftir markaðssetningu. Þó nokkrir þessara sjúklinga höfðu áður fengið ofsabjúg eða einkenni sem bentu til ofsabjúgs, í sumum tilvikum í kjölfar notkunar annarra lyfja sem geta valdið ofsabjúg, þar með talið blokka á renín-angiótensín-aldósterónkerfið (ACE hemla eða angiótensín viðtakablokka).

Einnig hefur verið greint frá ofnæmisviðbrögðum eftir markaðssetningu lyfsins.

Ef fram koma einhver einkenni sem benda til ofnæmiseinkenna/ofsabjúgs (einkum öndunarerfiðleikar eða kyngingarerfiðleikar, útbrot, kláði, ofsakláði eða þroti í andliti, á útlimum, í augum, á vörum og/eða í tungu, sundl) skulu sjúklingar hætta meðferð og hafa samband við lækni (sjá kafla 4.4).

Greint hefur verið frá liðverkjum eftir markaðssetningu lyfsins. Í sumum tilvikum komu þeir fram sem hluti af ofnæmisviðbrögðum.

Hemóglóbín og hematókrít: Fram kom lítilsháttar lækkun á hemóglóbíni og hematókrít (meðaltalsminnkun u.þ.b. 0,05 mmól/l og 0,16 rúmmálsprósent, tilgreint í sömu röð). Enginn sjúklingur hætti meðferð vegna blóðleysis. Þessi áhrif koma einnig fram við notkun annarra efna sem verka á renín-angiótensín kerfið, t.d. ACE hemlar og angiótensín viðtakablokkar.

Kalíum í sermi: Aukning á þétni kalíums í sermi hefur komið fram við meðferð með aliskireni og getur aukist enn frekar við samhliða notkun annarra lyfja sem verka á renín-angiótensín-aldósterónkerfið eða bólgueyðandi gigtarlyfja. Ef samhliða gjöf er talin nauðsynleg er ráðlagt, samkvæmt hefðbundnu vinnulagi, að meta reglulega nýrnastarfsemi þar með talið að mæla blóðsölt í sermi. Ekki má nota aliskiren samhliða angiótensín II viðtakablokkum eða ACE hemlum hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (GFR < 60 ml/mín./1,73 m²) og slík samhliða notkun er ekki ráðlögð hjá öðrum sjúklingum (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.1).

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá skertri nýrnastarfsemi og tilvikum um bráða nýrnabilun hjá sjúklingum í áhættuhópi (sjá kafla 4.4). Einnig hefur verið greint frá bjúg á útlimum, aukningu á kreatíníni í blóði og verulegum aukaverkunum á húð, þar með talið eitrunardreplosi húðþekju og áhrifum á slímhúð í munni.

Hýdróklórtíazíð

Hýdróklórtíazíð hefur verið mikið notað í mörg ár, oft í stærri skömmtum en þeim sem eru í Riprazo HCT. Greint hefur verið frá eftirtöldum aukaverkunum hjá sjúklingum á meðferð með tíazíð þvagræsilyfjum einum sér, þar með talið hýdróklórtíazíði:

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

Blóð og eitlar

Mjög sjaldgæfar:	Blóðflagnafæð, stundum ásamt purpura
Koma örsjaldan fyrir:	Kyrningaleysi, beinmergsbæling, rauðalosblóðleysi, hvítfrumnafæð
Tíðni ekki þekkt:	Vanmyndunarblóðleysi

Ónæmiskerfi

Koma örsjaldan fyrir:	Ofnæmi
-----------------------	--------

Efnaskipti og næring

Mjög algengar:	Blóðkalíumlækkun
Algengar:	Þvagsýruhækkun, blóðmagnesiumlækkun, blóðnatríumlækkun
Mjög sjaldgæfar:	Blóðkalsíumlækkun, blóðsykurshækkun, versnun sykkurefnaskipta
Koma örsjaldan fyrir:	Blóðlýting af völdum blóðklóríðlækkunar

Geðræn vandamál

Mjög sjaldgæfar:	Punglyndi, svefntruflanir
------------------	---------------------------

Taugakerfi

Mjög sjaldgæfar:	Sundl, höfuðverkur, dofi/náladofi
------------------	-----------------------------------

Augu

Mjög sjaldgæfar:	Sjónskerðing
Tíðni ekki þekkt:	Bráð þrönghornsglaka

Hjarta

Mjög sjaldgæfar:	Hjartsláttartruflanir
------------------	-----------------------

Æðar

Algengar:	Réttstöðulágþrýstingur
-----------	------------------------

Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti

Koma örsjaldan fyrir:	Andnauð (þar með talið lungnabólga og lungnabjúgur)
-----------------------	---

Meltingarfæri

Algengar:	Minnkuð matarlyst, væg ógleði og uppköst
Mjög sjaldgæfar:	Óþægindi í kyð, hægðatregða, niðurgangur
Koma örsjaldan fyrir:	Brisbólga

Lifur og gall

Mjög sjaldgæfar:	Gallteppa í lifur, gula
------------------	-------------------------

Húð og undirhúð

Algengar:	Ofsakláði og annars konar útbrot
Mjög sjaldgæfar:	Ljósæmisviðbrögð
Koma örsjaldan fyrir:	Viðbrögð í húð sem líkjast rauðum úlfum, endurvakning á rauðum úlfum í húð, æðabólga með drep og drep í húðþekju
Tíðni ekki þekkt:	Regnbogaroðapot

Stoðkerfi og stoðvefur

Tíðni ekki þekkt:	Vöðvakippir
-------------------	-------------

Nýru og þvagfæri

Tíðni ekki þekkt:	Skert nýrnastarfsemi, bráð nýrnabilun
-------------------	---------------------------------------

Æxlunarfæri og brjóst

Algengar:	Getuleysi
-----------	-----------

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Tíðni ekki þekkt:	Þróttleysi, hiti
-------------------	------------------

Rannsóknaniðurstöður

Mjög algengar:	Aukning kólesteróls og þrigglýseríða
Mjög sjaldgæfar:	Sykurmiga

4.9 Ofskömmtun

Engar upplýsingar liggja fyrir um meðferð við ofskömmtun Riprazo HCT. Líklegasta birtingarmynd ofskömmtunar myndi vera lágþrýstingur, sem tengist blóðþrýstingslækkandi verkun aliskirens.

Ofskömmtun með hýdróklórtíaziði tengist minnkun á blóðsöltum (blóðkalíumlækkun, blóðklóríðalækkun, blóðnatríumlækkun) og ofþornun vegna mikillar þvagræsingar. Algengustu einkenni ofskömmtunar eru ógleði og svefnhöfði. Blóðkalíumlækkun getur valdið vöðvakippum og/eða áberandi hjartsláttartruflunum í tengslum við samhliða notkun með digitalis glýkósíðum eða ákveðnum lyfjum við hjartsláttartruflunum. Ef fram kemur lágþrýstingur með einkennum, skal hefja stuðningsmeðferð.

Í rannsókn sem gerð var hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi á blóðskilunarmeðferð, var úthreinsun við skilun lítil (< 2% af úthreinsun eftir inntöku). Því er skilun ekki fullnægjandi til að meðhöndla of mikla útsetningu fyrir aliskireni.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Renín hemlar (aliskiren) í blöndum með þvagræsilyfjum (hýdróklórtíazið), ATC flokkur: C09XA52.

Riprazo HCT sameinar tvö blóðþrýstingslækkandi lyf til að ná stjórn á blóðþrýstingi hjá sjúklingum með háþrýsting af óþekktri orsök. Aliskiren tilheyrir flokki lyfja sem hefur beina hömlun á renín og hýdróklórtíazið tilheyrir þvagræsilyfjum af flokki tíaziða. Samsetning þessara lyfja hefur samleggjandi blóðþrýstingslækkandi verkun, sem lækkar blóðþrýstinginn meira en hvort lyfið fyrir sig.

Aliskiren

Aliskiren, sem er ekki peptíð og er virkt eftir inntöku, hefur öfluga, sértæka og beina hömlun á renín í mönnum.

Með því að hamla ensíminu renín, hamlar aliskiren renín-angiótensín-aldoesterónkerfinu þegar það verður virkt, með því að hindra umbreytingu angiotensínógens í angiotensín I og draga úr þéttni angiotensíns I og angiotensíns II. Á meðan önnur lyf sem hafa hamlandi áhrif á renín-angiótensín-aldoesterónkerfið (ACE hemlar og angiotensín II viðtakablokkar) valda aukinni renínvirkni í plasma, dregur aliskiren úr renínvirkni í plasma hjá sjúklingum með háþrýsting um u.þ.b. 50-80%. Samsvarandi minnkun kom fram þegar aliskiren var notað ásamt öðrum blóðþrýstingslækkandi efnum. Klínískt mikilvægi áhrifa á renínvirkni í plasma er, enn sem komið er, ekki þekkt.

Þegar aliskiren var gefið sjúklingum með háþrýsting í skömmunum 150 mg eða 300 mg einu sinni á sólarhring, varð viðvarandi, skammtaháð lækkun bæði á slagbils- og lagbilsþrýstingi allan þann tíma, þ.e. 24 klst., sem leið milli skammta (ávinningur var enn til staðar snemma morguns) og meðaltalsgildi hlutfalls mestu og minnstu lagbilssvörunar var allt að 98% við 300 mg skammt. 85 til 90% af hámarks blóðþrýstingslækkandi verkun kom fram eftir 2 vikur. Blóðþrýstingslækkandi verkun hélst við langtímameðferð (12 mánuðir) og var óháð aldri, kyni, líkamsþyngdarstuðli og þjóðerni.

Gerðar hafa verið rannsóknir á samsettum meðferðum þar sem aliskireni er bætt við þvagræsilyfið hýdróklórtíazið, kalsíumgangalokann amlodipín og beta-blokkann atenolól. Þessar samsetningar voru áhrifaríkar og þoldust vel.

Verkun og öryggi meðferðar sem byggist á aliskireni var borið saman við meðferð sem byggist á ramiprili í rannsókn á jafngildi (non-inferiority) sem stóð yfir í 9 mánuði hjá 901 öldruðum sjúklingi (≥ 65 ára) með slagbilsháþrýsting af óþekktri orsök. Gefið var aliskiren 150 mg eða 300 mg á sólarhring eða ramipril 5 mg eða 10 mg á sólarhring, í 36 vikur ásamt valfrjálsri viðbótarmeðferð með hýdróklórtiazíði (12,5 mg eða 25 mg) í viku 12 og amlodipini (5 mg eða 10 mg) í viku 22. Á 12 vikna tímabilinu lækkaði meðferð með aliskireni einu sér slagbils-/lagbilsþrýsting um 14,0/5,1 mmHg, samanborið við 11,6/3,6 mmHg hjá þeim sem fengu ramipril, sem er í samræmi við að aliskiren sé jafnvirkt (non-inferior) og ramipril við skammtana sem valdir voru og munurinn á slagbils- og lagbilsþrýstingi var tölfræðilega marktækur. Þolanleiki var sambærilegur á milli meðferðarhópanna, en oftast var greint frá hósta hjá þeim sem fengu ramipril en þeim sem fengu aliskiren (14,2% samanborið við 4,4%) á meðan niðurgangur var algengari hjá þeim sem fengu aliskiren en þeim sem fengu ramipril (6,6% samanborið við 5,0%).

Í rannsókn sem stóð yfir í 8 vikur hjá 754 öldruðum sjúklingum (≥ 65 ára) og háöldruðum sjúklingum (30% ≥ 75 ára) með háþrýsting ollu 75 mg, 150 mg og 300 mg skammtar af aliskireni tölfræðilega marktækt meiri lækkan á blóðþrýstingi (bæði slagbils og lagbils) en lyfleysa. Ekki komu fram aukin blóðþrýstingslækkandi áhrif af 300 mg af aliskireni samanborið við 150 mg af aliskireni. Allir þrír skammtarnir þoldust vel bæði hjá öldruðum og háöldruðum sjúklingum.

Engar vísbendingar hafa komið fram um lágþrýsting eftir fyrsta skammt og engin áhrif á hjartsláttarhraða hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir í klínískum samanburðarrannsóknum. Þegar meðferð var hætt varð blóðþrýstingurinn smám saman, á nokkrum vikum, sá sami og í upphafi og engar vísbendingar voru um skyndilega hækkun (rebound effect) blóðþrýstings eða reninvirkni í plasma.

Í rannsókn sem stóð yfir í 36 vikur hjá 820 sjúklingum með vinstarfsemi vinstri slegils ásamt blóðþurrð (ischemic left ventricular dysfunction), komu ekki fram neinar breytingar á sleglum, metið með rúmmáli vinstri slegils við lok slagbils, vegna aliskiren; samanborið við lyfleysu til viðbótar við aðra meðferð.

Samanlögð tíðni dauðsfalla af völdum hjarta- og æðasjúkdóma, sjúkrahúsinnlagna vegna hjartabilunar, endurtekinnna hjartaáfalla, heilaslags og skyndi dauða, í þeim tilvikum sem endurlífgun hafði tekist, var svipuð hjá þeim sem fengu aliskiren og þeim sem fengu lyfleysu. Hinsvegar var tíðni blóðkalíumhækkunar, lágþrýstings og vinstarfsemi nýrna marktækt hærri hjá sjúklingum sem fengu aliskiren en þeim sem fengu lyfleysu.

Lagt var mat á aliskiren með tilliti til ávinnings á hjarta og æðar og/eða nýru, í tvíblindri, slembaðri samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá 8.606 sjúklingum með sykursýki tegund 2 og langvarandi nýrnasjúkdóm (sýnt fram á með próteinmigu og/eða $\text{GFR} < 60 \text{ ml/mín/1,73 m}^2$) með hjarta- og æðasjúkdóm eða ekki. Hjá flestum sjúklingunum var góð stjórn á slagæðablóðþrýstingi í upphafi. Meginendapunkturinn var samsettur úr fylgikvillum á hjarta, æðar og nýru.

Í rannsókninni var aliskiren 300 mg borið saman við lyfleysu þegar því var bætt við hefðbundna meðferð sem fólst í meðferð með annaðhvort ACE hemli eða angíótensín viðtakablokka. Rannsókninni var hætt fyrr en ætlað var vegna þess að ólíklegt var að þátttakendurnir hefðu ávinning af meðferð með aliskireni. Bráðabirgðaniðurstöður úr rannsókninni bentu til þess að áhættuhlutfallið fyrir meginendapunktinn væri 1,09, lyfleysu í hag (95% öryggismörk: 0,97; 1,22; tvíhliða $p=0,17$). Að auki kom fram aukin tíðni alvarlegra aukaverkana hjá þeim sem fengu aliskiren samanborið við þá sem fengu lyfleysu, hvað varðar fylgikvilla nýrnasjúkdóma (4,7% samanborið við 3,3%), blóðkalíumhækkun (36,9% samanborið við 27,1%), lágþrýsting (18,4% samanborið við 14,6%) og heilaslag (2,7% samanborið við 2,0%). Aukning á tíðni heilaslags sem ekki var banvænt var meiri hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Hýdróklórtíazið

Verkunarstaður þvagræsilyfja af flokki tíaziða er einkum í fjærþíplum nýrna (renal distal convoluted tubule). Sýnt hefur verið fram á að hásækniviðtaki í nýrnabarki er helsti bindistaður hvað varðar verkun þvagræsilyfja af flokki tíaziða og hömlun á NaCl (natríumklóríð) flutningi í fjærþíplum nýrna. Verkunarháttur tíaziða er hömlun á Na^+Cl^- dælu, hugsanlega með því að keppa um Cl^- bindistað og hafa þannig áhrif á endurupptöku salta: bein áhrif með auknum útskilnaði natríums og klóríðs í nokkurn veginn sama magni og óbein áhrif með þvagútskilnaði sem minnkar plasmarúmmál, sem aftur leiðir til aukinnar virkni reníns í plasma, seytingar aldosterons og kalíumtaps í þvagi, sem og með minnkun á kalíum í sermi.

Aliskiren /hýdróklórtíazið

Rúmlega 3.900 sjúklingar með háþrýsting fengu Riprazo HCT einu sinni á sólarhring í klínískum rannsóknum.

Þegar Riprazo HCT var gefið sjúklingum með háþrýsting einu sinni á sólarhring, varð viðvarandi, skammtaháð lækkun bæði á slagbils- og lagbilsþrýstingi allan þann tíma, þ.e. 24 klst., sem leið milli skammta. Blóðþrýstingslækkandi verkun kemur að mestu fram á innan við 1 viku og hámarksáhrif nást yfirleitt innan 4 vikna. Blóðþrýstingslækkandi verkun hélst við langtímameðferð og var óháð aldri, kyni, líkamsþyngdarstuðli og þjóðerni. Blóðþrýstingslækkandi verkun staks skammts af samsetningunni hélst í 24 klukkustundir. Þegar meðferð með aliskireni var hætt (aliskiren með eða án hýdróklórtíazið viðbótar) varð blóðþrýstingurinn smám saman (á 3-4 vikum) eins og hann var í upphafi án nokkurra merkja um skyndilega hækkun (rebound effect).

Riprazo HCT var rannsakað í samanburðarrannsókn með lyfleysu, sem í tóku þátt 2.762 sjúklingar með háþrýsting sem voru með lagbilsþrýsting ≥ 95 mmHg og < 110 mmHg (meðaltal blóðþrýstings í upphafi 153,6/99,2 mmHg). Í þessari rannsókn olli Riprazo HCT í skömmtum frá 150 mg/12,5 mg til 300 mg/25 mg skammtaháðri blóðþrýstingslækkun (slagbil/lagbil) sem nam frá 17,6/11,9 mmHg til 21,2/14,3 mmHg, tilgreint í sömu röð, samanborið við 7,5/6,9 mmHg með lyfleysu.

Blóðþrýstingslækkunin af þessum skömmtum af samsetningunni var einnig marktækt meiri en af samsvarandi skömmtum af aliskireni og hýdróklórtíaziði þegar þau voru notuð ein og sér. Samsetning aliskirens og hýdróklórtíaziðs dró úr aukinni rennivirkni í plasma af völdum hýdróklórtíaziðs.

Hjá sjúklingum með háþrýsting með marktækt hækkaðan blóðþrýsting (slagbilsþrýsting ≥ 160 mmHg og/eða lagbilsþrýsting ≥ 100 mmHg), olli Riprazo HCT í skömmtum frá 150 mg/12,5 mg til 300 mg/25 mg gefið án þess að auka skammtana smám saman frá einlyfjameðferð, marktækt oftast stjórn á slagbils-/lagbilsþrýstingi ($< 140/90$ mmHg) samanborið við viðkomandi einlyfjameðferðir. Hjá þessu þýði olli Riprazo HCT 150 mg/12,5 mg til 300 mg/25 mg skammtaháðri lækkun slagbils-/lagbilsþrýstings frá 20,6/12,4 mmHg til 24,8/14,5 mmHg, sem er marktækt betra en fyrir viðkomandi einlyfjameðferðir. Öryggi við meðferð með samsetningunni var sambærilegt við viðkomandi einlyfjameðferðir óháð því hversu alvarlegur háþrýstingurinn var eða því hvort önnur áhætta varðandi hjarta- og æðasjúkdóma var til staðar. Lágþrýstingur og tengdar aukaverkanir voru sjaldgæfar við meðferð með samsetningunni og komu ekki oftast fram hjá öldruðum sjúklingum.

Í rannsókn hjá 880 slembuðum sjúklingum sem svöruðu ekki nægjanlega meðferð með 300 mg af aliskireni, olli samsetning aliskirens/hýdróklórtíaziðs 300 mg/25 mg lækkun á slagbils-/lagbilsþrýstingi um 15,8/11,0 mmHg, sem var marktækt meira en við meðferð með 300 mg af aliskireni einu sér. Í rannsókn hjá 722 slembuðum sjúklingum sem svöruðu ekki nægjanlega meðferð með 25 mg af hýdróklórtíaziði, olli samsetning aliskirens/hýdróklórtíaziðs 300 mg/25 mg lækkun á slagbils-/lagbilsþrýstingi um 16,78/10,7 mmHg, sem var marktækt meira en við meðferð með 25 mg af hýdróklórtíaziði einu sér.

Í annarri klínískri rannsókn var verkun og öryggi Riprazo HCT metið hjá 489 yfirviktarsjúklingum með háþrýsting sem svöruðu ekki meðferð með 25 mg af hýdróklórtíaziði (slagbils-/lagbilsþrýstingur í upphafi var 149,4/96,8 mmHg). Hjá þessu þýði, sem erfitt er að meðhöndla, olli Riprazo HCT blóðþrýstingslækkun (slagbil/lagbil) um 15,8/11,9 mmHg samanborið við 15,4/11,3 mmHg fyrir irbesartan/hýdróklórtíazið, 13,6/10,3 mmHg fyrir amlodipin/hýdróklórtíazið og 8,6/7,9 mmHg fyrir hýdróklórtíazið eitt sér, með svipuðu öryggi og fyrir hýdróklórtíazið eitt sér.

Í rannsókn hjá 183 slembuðum sjúklingum með verulegan háþrýsting (lagbilsþrýstingur í sitjandi stöðu var að meðaltali ≥ 105 og < 120 mmHg) reyndist meðferð með aliskireni ásamt möguleika á að bæta við 25 mg af hýdróklórtíaziði vera örugg og áhrifarík í að lækka blóðþrýsting.

5.2 Lyfjahvörf

Aliskiren

Frásög

Við frásög eftir inntöku næst hámarksplasmaþéttni aliskirens eftir 1-3 klst. Heildaraðgengi aliskirens er u.þ.b. 2-3%. Fituríkar máltíðir minnka C_{max} um 85% og AUC um 70%. Jafnvægi í plasmaþéttni næst á innan við 5-7 dögum þegar lyfið er gefið einu sinni á sólarhring og plasmaþéttni við jafnvægi er u.þ.b. 2 sinnum meiri en við upphafsskammt.

Dreifing

Eftir gjöf í bláæð er meðaltal dreifingarrúmmáls við jafnvægi u.þ.b. 135 lítrar, sem bendir til þess að aliskiren dreifist umtalsvert utan æðakerfis. Próteinbinding aliskirens í plasma er í meðallagi mikil (47-51%) og óháð þéttinni.

Umbrot og brotthvarf

Meðalhelmingunartími er u.þ.b. 40 klst. (á bilinu 34-41 klst.). Brotthvarf aliskirens er að mestu leyti á óbreyttu formi í hægðum (heimtur geislavirks skammts eftir inntöku = 91%). U.þ.b. 1,4% af heildarskammti eftir inntöku umbrotna. Umbrotið verður fyrir tilstilli CYP3A4 ensímsins. U.þ.b. 0,6% af skammtinum finnast í þvagi eftir inntöku. Eftir gjöf í bláæð er meðal plasmaúthreinsun u.þ.b. 9 l/klst.

Línuleiki

Útsetning fyrir aliskireni jókst lítillega meira en í réttu hlutfalli við aukningu skammtsins. Eftir stakan skammt, á skammtabilinu 75 til 600 mg, leiðir 2-földun á skammti til ~2,3-faldrar aukningar á AUC og 2,6-faldrar aukningar á C_{max} . Ekki er þekkt hvað veldur því að útsetningin er ekki í réttu hlutfalli við skammtinn. Hugsanlegt er að orsökina sé metun flutningskerfanna á frásogsstað eða á útskilnaðarleiddinni um lifur og gall.

Hýdróklórtíazið

Frásög

Frásög hýdróklórtíaziðs eftir inntöku er hratt (t_{max} um 2 klst.). Aukning í meðaltali AUC er línuleg og í réttu hlutfalli við skammta á meðferðarbilinu.

Áhrif fæðu á frásög hýdróklórtíaziðs, ef einhver eru, hafa lítið klínískt mikilvægi. Heildaraðgengi hýdróklórtíaziðs er 70% eftir inntöku.

Dreifing

Sýnilegt (apparent) dreifingarrúmmál er 4-8 l/kg. Hýdróklórtíazið í blóðrásinni er bundið próteinum í sermi (40-70%), einkum albúmíni í sermi. Hýdróklórtíazið safnast einnig fyrir í rauðum blóðkornum í um það bil 3 faldri þeirri þéttni sem er í plasma.

Umbrot og brotthvarf

Hýdróklórtíazið skilst aðallega út á óbreyttu formi. Helmingunartími útskilnaðar hýdróklórtíaziðs úr plasma er að meðaltali 6 til 15 klst. í endanlega útskilnaðarfasanum. Engin breyting er á lyfjahvörfum hýdróklórtíaziðs eftir endurtekna skammta og uppsöfnun er í lágmarki þegar lyfið er gefið einu sinni á dag. Meira en 95% af skammtinum sem frásogast, skilst út á óbreyttu formi í þvagi. Úthreinsun um nýru verður annars vegar með síun og hins vegar með virkri seytingu inn í nýrnapiplur.

Aliskiren/hýdróklórtíazið

Eftir inntöku Riprazo HCT taflna er miðgildi tímans þar til hámarksplasmaþéttni næst, innan við 1 klukkustund fyrir aliskiren og 2,5 klukkustundir fyrir hýdróklórtíazið.

Hraði og magn frásogs Riprazo HCT jafngilda aðgengi aliskirens og hýdróklórtíazíðs þegar þau eru gefin sitt í hvoru lagi. Svipuð áhrif af mat komu fram hjá Riprazo HCT og fyrir innihaldsefnin gefin sitt í hvoru lagi.

Sérstakir sjúklingahópar

Sýnt hefur verið fram á að Riprazo HCT er áhrifarík blóðþrýstingslækkandi meðferð, einu sinni á sólarhring, hjá fullorðnum sjúklingum, án tillits til kyns, aldurs, líkamsþyngdarstuðuls og þjóðernis.

Lyfjahvörf aliskirens breyttust ekki marktækt hjá sjúklingum með vægan til í meðallagi alvarlegan lifrarsjúkdóm. Því þarf ekki að breyta upphafsskammti Riprazo HCT hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta lifrarstarfsemi. Engar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með verulega skerta lifrarstarfsemi sem fá meðferð með Riprazo HCT. Ekki má nota Riprazo HCT handa sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3).

Ekki þarf að aðlaga upphafsskammt hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2 og 4.4). Þegar um skerðingu á nýrnastarfsemi er að ræða verður hækkun á meðalgildum hámarksþéttni í plasma og AUC fyrir hýdróklórtíazíð og hraði útskilnaðar með þvagi minni. Hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta nýrnastarfsemi hefur komið fram 3 föld aukning á AUC fyrir hýdróklórtíazíð. Hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi hefur komið fram 8 föld aukning á AUC. Ekki má nota Riprazo HCT handa sjúklingum með þvagþunnið eða verulega skerta nýrnastarfsemi ($GFR < 30 \text{ ml/mín./1,73 m}^2$) og ekki má nota Riprazo HCT samhliða angíótensín II viðtakablokkum eða ACE hemlum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi ($GFR < 60 \text{ ml/mín./1,73 m}^2$) (sjá kafla 4.3).

Lagt var mat á lyfjahvörf aliskirens hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi á blóðskilunarméðferð. Inntaka staks 300 mg skammts af aliskireni tengdist smávægilegum breytingum á lyfjahvörfum aliskirens (innan við 1,2 föld breyting á C_{max} , allt að 1,6 föld aukning á AUC) samanborið við samsvarandi heilbrigða einstaklinga. Tímasetning blóðskilunar hafði ekki marktæk áhrif á lyfjahvörf aliskirens hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi. Ef meðferð með aliskireni er talin nauðsynleg hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi á blóðskilunarméðferð, er því ekki ástæða til að breyta skömmtum hjá þessum sjúklingum. Hins vegar er notkun aliskirens ekki ráðlögð hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).

Ekki þarf að aðlaga upphafsskammt Riprazo HCT hjá öldruðum sjúklingum. Takmarkaðar upplýsingar benda til þess að almenn (systemic) úthreinsun hýdróklórtíazíðs sé minni hjá öldruðum, bæði heilbrigðum og þeim sem eru með háþrýsting, samanborið við unga heilbrigða sjálfbodaliða.

Engar upplýsingar liggja fyrir um lyfjahvörf hjá börnum og unglingum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Lyfjafræðilegar rannsóknir á öryggi við notkun aliskirens, leiddu ekki í ljós neinar aukaverkanir á miðtaugakerfið, öndun eða hjarta- og æðastarfsemi. Niðurstöður úr eitrunarrannsóknum eftir endurtekna skammta hjá dýrum voru í samræmi við þekkt, staðbundin, ertandi áhrif eða væntanleg lyfjafræðileg áhrif aliskirens. Engin krabbameinsvaldandi áhrif af aliskireni komu fram í rannsókn á rottum sem stóð yfir í 2 ár og rannsókn á erfðabreyttum músum sem stóð yfir í 6 mánuði. Eitt tilfelli eitilæxlis í ristli og eitt tilfelli eitilkrabbameins í botnristli (caecum) hjá rottum við skammta sem voru 1.500 mg/kg/sólarhring voru ekki tölfræðilega marktæk. Aliskiren hafði engin stökkbreytandi áhrif, eiturverkanir á fóturvísi/fóstur eða vanskapandi áhrif. Frjósemi og þroski fyrir og eftir fæðingu breyttust ekki hjá rottum.

Forklínískt mat til stuðnings notkunar hýdróklórtíazíðs hjá mönnum fól í sér *in vitro* mat á eiturverkunum á erfðaeefni og eiturverkunum á æxlun og krabbameinsvaldandi áhrifum hjá nagdýrum. Yfirgripsmiklar klínískar upplýsingar eru til um hýdróklórtíazíð og koma þær fram í viðeigandi köflum.

Niðurstöðurnar sem komu fram í 2 vikna og 13 vikna eitrunarrannsóknunum voru í samræmi við þær niðurstöður sem áður höfðu sést við meðferð með aliskireni eða hýdróklórtíaziði einu sér. Engar nýjar eða óvæntar niðurstöður komu fram sem skipta máli við meðferð hjá mönnum. Í 13 vikna eitrunarrannsókninni á rottum kom fram aukin frymisbólumyndun í frumum hnoðrabeltis nýrna (cellular vacuolation of the adrenal gland zona glomerulosa). Þetta kom fram hjá dýrum sem fengu meðferð með hýdróklórtíaziði en ekki hjá dýrum sem fengu aliskiren eitt sér eða burðarefni. Það var ekkert sem benti til að þetta kæmi fram af auknum alvarleika við meðferð með aliskiren/hýdróklórtíaziði samsetningunni þar sem þetta kom einungis fram af lágmarks alvarleika hjá öllum dýrunum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni:

Örkristölluð sellulósa
Crospovidon
Mjólkursykurseinhýdrat
Hveitisterkja
Povidon
Magnesíumsterat
Vatnsfrí kísilkvoða
Talkúm

Töfluhúð:

Talkúm
Hýprómellósa
Macrogol
Títantvíoxíð (E171)
Rautt járnnoxíð (E172)
Svart járnnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

24 mánuðir

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

6.5 Gerð fláts og innihald

PA/Ál/PVC – Ál þynnur:

Stakar pakkningar innihalda 7, 14, 28, 30, 50 eða 56 töflur.
Fjölpakkningar innihalda 90, 98 eða 280 töflur

PVC/polychlorotrifluoroethylen (PCTFE) – Ál þynnur:

Stakar pakkningar innihalda 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 eða 98 töflur.
Stakar pakkningar (rifgataðar stakskammtaþynnur) innihalda 56 x 1 töflu.
Fjölpakkningar innihalda 280 töflur.
Fjölpakkningar (rifgataðar stakskammtaþynnur) innihalda 98 x 1 töflu.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir eða styrkleikar séu markaðssett.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Bretland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/680/041-060

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

13.04.2011

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um þetta lyf eru birtar á heimasíðu Lyfjastofnunar Evrópu
<http://www.ema.europa.eu>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

1. HEITI LYFS

Riprazo HCT 300 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 300 mg aliskiren (sem hemifumarat) og 25 mg hýdróklórtíazíð.

Hjálparefni: Hver tafla inniheldur 50 mg laktósaeinhýdrat og 49 mg hveitisterkju.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Ljósugul, sporöskjulaga, filmuhúðuð tafla, kúpt á báðum hliðum, með áletruninni „CVV“ á annarri hliðinni og „NVR“ á hinn hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Meðferð við háþrýstingi af óþekktri orsök hjá fullorðnum.

Riprazo HCT er ætlað sjúklingum sem ekki fá nægilega góða stjórn á blóðþrýstingi með aliskireni eða hýdróklórtíazíði einu sér.

Riprazo HCT er ætlað til að koma í staðinn fyrir fyrri meðferð hjá sjúklingum sem náð hafa fullnægjandi stjórn á blóðþrýstingi með aliskireni og hýdróklórtíazíði, gefnum samtímis, í sömu skömmtum og eru í samsetningunni.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Ráðlagður skammtur af Riprazo HCT er ein tafla á sólarhring. Riprazo HCT á að taka ásamt létttri máltíð einu sinni á sólarhring, helst alltaf á sama tíma. Ekki skal neyta greipaldinsafa með Riprazo HCT.

Blóðþrýstingslækkandi verkun næst að mestu innan 1 viku og hámarksverkun kemur yfirleitt fram innan 4 vikna.

Skömmun hjá sjúklingum sem ekki næst hjá nægilega góð stjórn á blóðþrýstingi með aliskireni eða hýdróklórtíazíði einu sér

Mæla má með því að skammtur hvors virka efnisins fyrir sig sé stilltur af sérstaklega áður en skipt er yfir á stöðluðu samsetninguna. Ef það er klínískt viðeigandi má íhuga að skipta beint af meðferð með einu lyfi yfir á stöðluðu samsetninguna.

Riprazo HCT 300 mg/25 mg má nota til meðferðar hjá þeim sjúklingum sem ekki næst hjá nægilega góð stjórn á blóðþrýstingi með 300 mg af aliskireni eða 25 mg af hýdróklórtíazíði einu sér eða með Riprazo HCT 300 mg/12,5 mg eða Riprazo HCT 150 mg/25 mg.

Ef ekki hefur náðst stjórn á blóðþrýstingi eftir 2-4 vikna meðferð, má auka skammtinn smám saman upp að hámarki Riprazo HCT 300 mg/25 mg á sólarhring. Skömmunin skal vera einstaklingsbundin og aðlöguð að klínískri svörun sjúklingsins.

Skömmtun þegar lyfið er notað til að koma í staðinn fyrir aðra meðferð

Til hægðarauka má færa sjúklinga sem nota aliskiren og hýdróklórtíazíð í sitt hvorri töflunni yfir á stöðluðu samsetninguna í Riprazo HCT töflunum sem inniheldur sömu skammta.

Skert nýrnastarfsemi

Ekki þarf að aðlaga upphafsskammt hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2). Vegna hýdróklórtíazíð innihaldsins má ekki nota Riprazo HCT handa sjúklingum með þvagþurrð og handa sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (gaukulsíunarhraði (GFR) $< 30 \text{ ml/mín./1,73 m}^2$). Ekki má nota Riprazo HCT samhliða angíótensín II viðtakablokkum eða ACE hemlum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (GFR $< 60 \text{ ml/mín./1,73 m}^2$) (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.2).

Skert lifrastarfsemi

Ekki þarf að aðlaga upphafsskammt handa sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 5.2). Ekki má nota Riprazo HCT handa sjúklingum með verulega skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Aldraðir sjúklingar (eldri en 65 ára)

Ráðlagður upphafsskammtur af aliskiren hjá öldruðum sjúklingum er 150 mg. Hjá meirihluta aldraðra sjúklinga hafa ekki komið fram aukin blóðþrýstingslækkandi áhrif, sem eru klínískt mikilvæg, við það að auka skammtinn í 300 mg.

Börn og unglingar

Ekki er mælt með notkun Riprazo HCT fyrir börn og unglinga yngri en 18 ára þar sem engar upplýsingar liggja fyrir um öryggi og verkun (sjá kafla 5.2).

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virku efnum eða einhverju hjálparefnum (sjá kafla 6.1) eða öðrum efnum sem eru súlfónamíðafleiður.
- Saga um ofsabjúg í tengslum við aliskiren.
- Arfgengur eða sjálfvakinn ofsabjúgur.
- Annar og síðasti þriðjungur meðgöngu (sjá kafla 4.6).
- Þvagþurrð.
- Verulega skert nýrnastarfsemi (GFR $< 30 \text{ ml/mín./1,73 m}^2$).
- Þrálát blóðkalíumlækkun, blóðnatríumlækkun, blóðkalsíumhækkun og óhóflega mikið magn þvagsýru í sermi með einkennum.
- Verulega skert lífrastarfsemi.
- Ekki má nota aliskiren samhliða ciclosporini og itraconazoli, sem eru tveir mjög öflugir P-glýkóprótein (P-gp) hemlar, eða öðrum öflugum P-gp hemlum (t.d. kínidín) (sjá kafla 4.5).
- Ekki má nota aliskiren samhliða angíótensín II viðtakablokkum eða ACE hemlum hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (GFR $< 60 \text{ ml/mín./1,73 m}^2$) (sjá kafla 4.2, 4.4, 4.5 og 5.1).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Tvöföld hömlun á renín-angíótensín-aldósterónkerfinu

Greint hefur verið frá lágþrýstingi, yfirliði, heilaslagi, blóðkalíumhækkun og breytingum á nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun) hjá viðkvæmum einstaklingum sérstaklega ef notuð eru fleiri en eitt lyf sem hafa áhrif á kerfið (sjá kafla 5.1). Tvöföld hömlun renín-angíótensín-aldósterónkerfisins með því að gefa samhliða aliskiren og ACE hemil eða angíótensín II viðtakablokka er því ekki ráðlögð.

Ekki má nota aliskiren samhliða angíótensín II viðtakablokkum eða ACE hemlum hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (GFR $< 60 \text{ ml/mín./1,73 m}^2$) (sjá kafla 4.3).

Hjartabilun

Gæta skal varúðar við notkun aliskiren hjá sjúklingum með alvarlega hjartabilun (af flokki III-IV samkvæmt flokkun New York Heart Association (NYHA)). Nota skal Riprazo HCT með varúð hjá sjúklingum með hjartabilun vegna takmarkaðra upplýsinga um klíniska verkun og öryggi.

Ofsabjúgur

Eins og fyrir önnur lyf sem verka á renín-angiótensín kerfið, hefur verið greint frá ofsabjúg eða einkennum sem benda til ofsabjúgs (þroti í andliti, vörum, koki og/eða tungu) hjá sjúklingum í meðferð með aliskireni.

Þó nokkrir þessara sjúklinga höfðu áður fengið ofsabjúg eða einkenni sem bentu til ofsabjúgs, í sumum tilvikum í kjölfar notkunar annarra lyfja sem geta valdið ofsabjúg, þar með talið blokka á renín-angiótensín-aldósterónkerfið (ACE hemla eða angiótensín viðtakablokka (sjá kafla 4.8)).

Sjúklingar sem hafa áður fengið ofsabjúg geta verið í aukinni hættu á að fá ofsabjúg meðan á meðferð með aliskireni stendur (sjá kafla 4.3 og 4.8). Því skal gæta varúðar þegar aliskireni er á vistað handa sjúklingum með sögu um ofsabjúg og hafa skal náið eftirlit með þeim sjúklingum meðan á meðferðinni stendur (sjá kafla 4.8) einkum í upphafi meðferðarinnar.

Ef fram kemur ofsabjúgur skal tafarlaust hætta meðferð með Riprazo HCT og veita viðeigandi meðferð og eftirlit þar til einkennin eru algerlega og endanlega horfin. Ef tunga, raddfæri eða barkakýli verða fyrir áhrifum, skal gefa adrenalín. Að auki skal tryggja að öndunarvegurinn haldist opinn.

Sjúklingar með natríumskort og/eða minnkað blóðrúmmál

Hjá sjúklingum með natríumskort og/eða minnkað blóðrúmmál, svo sem þeim sem fá stóra skammta af þvagræsilyfjum, getur lágur blóðþrýstingur með einkennum komið fyrir þegar meðferð með Riprazo HCT er hafin. Riprazo HCT skal aðeins nota eftir að natríumskortur og/eða minnkað blóðrúmmál hefur verið leiðrétt.

Truflun á blóðsaltajafnvægi

Einungis skal hefja meðferð með Riprazo HCT eftir að blóðkalíumlækkun og sérhver samfarandi blóðmagnesiumlækkun hefur verið leiðrétt. Tíazíð þvagræsilyf geta leitt til blóðkalíumlækkunar eða aukið blóðkalíumlækkun sem þegar er til staðar. Nota skal tíazíð þvagræsilyf með varúð hjá sjúklingum sem hafa sjúkdóma sem valda kalíumtapi, t.d. nýrnasjúkdóma sem valda tapi blóðsalta sem og skerta nýrnastarfsemi af völdum hjartasjúkóms. Ef blóðkalíumlækkun kemur fram meðan á meðferð með hýdróklórtíazíði stendur skal stöðva meðferð með Riprazo HCT þar til kalíumpéttni hefur verið leiðrétt og hún helst stöðug. Þrátt fyrir að blóðkalíumlækkun geti komið fram við notkun þvagræsilyfja af flokki tíazíða, getur samhliða meðferð með aliskireni dregið úr þeirri blóðkalíumlækkun. Hætta á blóðkalíumlækkun er meiri hjá sjúklingum með skorpulífur, sjúklingum sem fá kröftug þvaglát, sjúklingum sem taka inn ófullnægjandi magn salta og sjúklingum sem fá samhliða meðferð með barksterum eða nýrnahettubarkarörvandi hormón (ACTH) (sjá kafla 4.5 og 4.8).

Á hinn bóginn hefur aukning kalíums í sermi sést í tengslum við notkun aliskirens eftir markaðssetningu og hún getur aukist enn frekar við samhliða notkun annarra lyfja sem verka á renín-angiótensín-aldósterónkerfið eða bólgueyðandi gigtarlyfja (NSAID). Ef samhliða gjöf er talin nauðsynleg er ráðlagt, samkvæmt hefðbundnu vinnulagi, að meta reglulega nýrnastarfsemi þar með talið að mæla blóðsölt í sermi. Ekki má nota aliskiren samhliða ACE hemlum eða angiótensín II viðtakablokkum hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi ($GFR < 60 \text{ ml/mín./1,73 m}^2$) (sjá kafla 4.3, 4.5 og 4.8).

Tíazíð þvagræsilyf geta leitt til blóðnatríumlækkunar og blóðlýtingar af völdum blóðklóriðlækkunar og þau geta einnig aukið blóðnatríumlækkun sem þegar er til staðar. Blóðnatríumlækkun með einkennum frá taugakerfi (ógleði, vaxandi rugli, sinnuleysi) hefur komið fram. Einungis skal hefja meðferð með hýdróklórtíazíði eftir að blóðnatríumlækkun, sem þegar er til staðar, hefur verið leiðrétt. Ef veruleg eða hröð blóðnatríumlækkun kemur fram meðan á meðferð með Riprazo HCT stendur, skal stöðva meðferð þar til þéttni natríums í blóði er aftur orðin eðlileg.

Ekkert bendir til þess að Riprazo HCT dragi úr eða komi í veg fyrir blóðnatríumlækkun vegna þvagræsilyfja. Klóríðskortur er almennt vægur og þarfnast yfirleitt ekki meðferðar.

Hafa skal reglulegt eftirlit með jafnvægi blóðsalta, sérstaklega kalíums, natríums og magnesíums, hjá öllum sjúklingum sem fá tíazíð þvagræsilyf.

Tíazíð draga úr útskilnaði kalsíums í þvagi og geta valdið smávægilegri, ósamfelldri hækkun kalsíums í sermi án þess að þekktar truflanir á efnaskiptum kalsíums séu til staðar. Sjúklingar með blóðkalsíumhækkun mega ekki nota Riprazo HCT og einungis skal nota það eftir að blóðkalsíumhækkun sem er til staðar hefur verið leiðrétt. Stöðva skal meðferð með Riprazo HCT ef blóðkalsíumhækkun kemur fram meðan á meðferð stendur. Hafa skal reglulegt eftirlit með sermisþéttni kalsíums meðan á meðferð með tíazíðum stendur. Veruleg blóðkalsíumhækkun getur bent til dulinnar ofstarfsemi í kalkkirtlum. Hætta skal meðferð með tíazíðum áður en virkni kalkkirtla er rannsökuð.

Skert nýrnastarfsemi og nýrnaígræðsla

Tíazíð þvagræsilyf geta valdið auknu köfnunarefni í blóði hjá sjúklingum með langvinnan nýrnasjúkdóm. Þegar Riprazo HCT er notað hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, er ráðlagt að hafa reglulegt eftirlit með þéttni blóðsalta í sermi, þar með talið kalíums, kreatínins og þvagsýru. Ekki má nota Riprazo HCT hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi eða þvagþurrð (sjá kafla 4.3).

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta nýrnastarfsemi ($GFR \geq 30 \text{ ml/mín./1,73 m}^2$).

Engin reynsla er af notkun Riprazo HCT hjá sjúklingum sem nýlega hafa gengist undir nýrnaígræðslu.

Eins og við á um önnur lyf sem verka á renín-angiotensín kerfið, skal gæta varúðar þegar aliskiren er gefið sjúklingum með sjúkdóma sem geta valdið skertri nýrnastarfsemi, svo sem blóðþurrð (t.d. vegna blóðmissis, verulegs eða langvarandi niðurgangs, langvarandi uppkasta o.s.frv.), hjartasjúkdómum, lifrarsjúkdómum, sykursýki eða nýrnasjúkdómum. Ekki má nota aliskiren samhliða ACE hemlum eða angiotensín II viðtakablokkum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi ($GFR < 60 \text{ ml/mín./1,73 m}^2$). Greint hefur verið frá bráðri nýrnabilun, sem gengur til baka þegar meðferð er hætt, hjá sjúklingum í áhættuhóp sem fengið hafa aliskiren eftir markaðssetningu þess. Ef fram koma einhver merki um nýrnabilun skal tafarlaust hætta meðferð með aliskireni.

Skert lifrastarfsemi

Gæta skal varúðar við notkun tíazíða hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi eða versnandi lifrarsjúkdóm, því minniháttar breytingar á vökva- og saltajafnvægi geta valdið lifrardái. Ekki þarf að aðlaga upphafsskammt hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta lifrastarfsemi. Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Riprazo HCT hjá sjúklingum með verulega skerta lifrastarfsemi. Vegna hýdróklórtíazíð innihaldsins má ekki nota Riprazo HCT hjá sjúklingum með verulega skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 4.3 og 5.2).

Engin klínísk reynsla er af notkun Riprazo HCT hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi.

Í meðallagi öflugir P-gp hemlar

Samhliða notkun 300 mg af aliskireni og 200 mg af ketoconazoli olli 76% aukningu á AUC fyrir aliskiren og samhliða notkun 300 mg af aliskireni og 240 mg af verapamili olli 97% aukningu á AUC fyrir aliskiren. Því skal gæta varúðar þegar aliskiren er notað með í meðallagi öflugum P-gp hemlum eins og ketoconazoli eða verapamili (sjá kafla 4.5).

Ósæðar- og míturlokubrenslis, ofvaxtarhjärtavöðvakvilli með teppu

Eins og við á um önnur æðavíkkandi lyf, skal gæta varúðar hjá sjúklingum með ósæðar- eða míturlokubrenslis eða ofvaxtarhjärtavöðvakvilla með teppu.

Nýrnslagæðarþrenslis og nýrnaháþrýstingur

Engar klínískar rannsóknir með samþanburðarhópi liggja fyrir varðandi notkun Riprazo HCT hjá sjúklingum með nýrnslagæðarþrenslis öðrum eða báðum megin eða sem eru með eitt nýra og nýrnslagæðarþrenslis. Hins vegar, eins og við á um önnur lyf sem verka á renín-angiótensín kerfið, er aukin hætt á skertri nýrnastarfsemi, þar með talið bráðri nýrnabilun, þegar sjúklingar með nýrnslagæðarþrenslis eru meðhöndlaðir með aliskireni. Því skal gæta varúðar hjá þessum sjúklingum. Ef nýrnabilun kemur fram skal hætta meðferð.

Rauðir úlfar

Greint hefur verið frá því að þvagræsilyf af flokki tíazíða, þ.m.t. hýdróklórtíazíð, geti valdið versnun eða virkjun rauðra úlfa.

Áhrif á efnaskipti og innkirtla

Þvagræsilyf af flokki tíazíða, þ.m.t. hýdróklórtíazíð, geta breytt sykurbólí og aukið þéttni kólesteróls, þriglýseríða og þvagsýru í sermi. Hjá sjúklingum með sykursýki getur þurft að breyta skömmtum insúlíns eða sykursýkilyfja til inntöku. Ekki má nota Riprazo HCT samhliða angíótensín II viðtakablokkum eða ACE hemlum hjá sjúklingum með sykursýki (sjá kafla 4.3).

Vegna hýdróklórtíazíðhlutans, má ekki nota Riprazo HCT þegar þvagsýruhækkun í blóði með einkennum er til staðar (sjá kafla 4.3). Hýdróklórtíazíð getur aukið magn þvagsýru í sermi vegna minnkaðrar úthreinsunar þvagsýru og getur þannig valdið enn meiri þvagsýruhækkun í blóði og þar með þvagsýrugigt hjá sjúklingum sem eru næmir fyrir því.

Tíazíð draga úr útskilnaði kalsíums í þvagi og geta valdið smávægilegri, ósamfelldri hækkun kalsíums í sermi án þess að þekktar truflanir á efnaskiptum kalsíums séu til staðar. Sjúklingar með blóðkalsíumhækkun mega ekki nota Riprazo HCT og einungis skal nota það eftir að blóðkalsíumhækkun sem er til staðar, hefur verið leiðrétt. Stöðva skal meðferð með Riprazo HCT ef blóðkalsíumhækkun kemur fram meðan á meðferð stendur. Hafa skal reglulegt eftirlit með sermisþéttni kalsíums meðan á meðferð með tíazíðum stendur. Veruleg blóðkalsíumhækkun getur bent til dulinnar ofstarfsemi í kalkkirtlum. Hætta skal meðferð með tíazíðum áður en virkni kalkkirtla er rannsökuð.

Ljósnaemi

Greint hefur verið frá tilvikum um ljósnaemisviðbrögð við meðferð með þvagræsilyfjum af flokki tíazíða (sjá kafla 4.8). Ef ljósnaemisviðbrögð koma fram meðan á meðferð með Riprazo HCT stendur er mælt með því að stöðva meðferðina. Ef talið er nauðsynlegt að hefja aftur meðferð með þvagræsilyfi, er mælt með því að svæði sem eru útsett fyrir sólarljósi eða tilbúnum UVA geislum séu varin.

Bráð þrönghornsgláka

Í tengslum við notkun hýdróklórtíaziðs, sem er súlfónamíð, hafa komið fram viðbrögð sem leitt hafa til bráðrar tímabundinnar þrængingar ljósops og bráðrar þrönghornsgláku. Einkennin eru m.a. brátt tilkomin minnkuð sjónskerpa eða verkir í augum og yfirleitt koma þau innan nokkurra klukkustunda eða innan nokkurra vikna frá því að meðferð hefst. Ómeðhöndluð bráð þrönghornsgláka getur leitt til óafturkræfs sjóntaps. Aðalmeðferðin er að stöðva notkun hýdróklórtíaziðs eins hratt og hægt er. Nauðsynlegt getur verið að íhuga skjóta lyfjameðferð eða skurðaðgerð ef augnþrýstingurinn er áfram hár. Áhættuþættir bráðrar þrönghornsgláku geta m.a. verið saga um ofnæmi fyrir súlfónamíðum og penicillínofnæmi.

Almennt

Ef fram kemur mikill og viðvarandi niðurgangur skal stöðva meðferð með Riprazo HCT.

Eins og við á um öll blóðþrýstingslækkandi lyf, getur mikil lækkun á blóðþrýstingi hjá sjúklingum með blóðþurrðar hjartakvilla eða blóðþurrðar kransæðasjúkdóm valdið hjartadrepum eða heilaáfalli.

Ofnæmisviðbrögð gegn hýdróklórtíaziði geta komið fram hjá sjúklingum, en eru líklegri hjá sjúklingum með ofnæmi og astma.

Hjálparefni

Riprazo HCT inniheldur mjólkursykur. Sjúklingar með galaktósaóþol, Lappaktasaskort eða vanfrásog glúkósa-galaktósa, sem eru mjög sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki nota lyfið.

Riprazo HCT inniheldur hveitisterku. Sjúklingar með glútenóþol mega nota lyfið. Sjúklingar með ofnæmi fyrir hveiti (sem er ekki það sama og glútenóþol) skulu ekki nota lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Upplýsingar um milliverkanir Riprazo HCT

Lyf sem hafa áhrif á þéttni kalíums í sermi: Kalíumsparandi áhrif aliskirens draga úr kalíumlosandi áhrifum hýdróklórtíaziðs. Hins vegar er búist við að önnur lyf sem tengjast kalíumtapi og blóðkalíumlækkun (t.d. önnur kalíumlosandi þvagræsilyf, barksterar, hægðalyf, ACTH (adrenocorticotrophic hormone), amfotericin, carbenoxolon, penicillin G, salicylsýra og afleiður) auki þessi áhrif hýdróklórtíaziðs á kalíum í sermi. Hins vegar getur samhliða notkun annarra lyfja sem hafa áhrif á renín-angiótensín-aldósterónkerfið, bólgueyðandi gigtarlyfja eða efna sem auka þéttni kalíums í sermi (t.d. kalíumsparandi þvagræsilyfja, kalíumuppbótar, saltauppbótar sem inniheldur kalíum, heparíns), orsakað aukningu kalíums í sermi. Ef samhliða lyfjagjöf með lyfi sem hefur áhrif á þéttni kalíums í sermi er talin nauðsynleg er ráðlegt að gæta varúðar. Ekki má nota aliskiren samhliða angiótensín II viðtakablokkum eða ACE hemlum hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi ($GFR < 60 \text{ ml/min./1,73 m}^2$) og slík samhliða notkun er ekki ráðlögð hjá öðrum sjúklingum (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.1).

Lyf sem eru viðkvæm fyrir kalíumþéttni í sermi: Mælt er með reglubundnu eftirliti með þéttni kalíums í sermi þegar Riprazo HCT er gefið með lyfjum sem raskanir á þéttni kalíums í sermi hafa áhrif á (t.d. digitalisglúkósíðar, lyf við hjartsláttartruflunum).

Bólgueyðandi verkjalyf (NSAID), þ.m.t. sértækir cýklóoxýgenasa-2 hemlar (COX-2 hemlar), acetylsalicylsýra og ósértæk bólgueyðandi verkjalyf (NSAID): Eins og við á um önnur lyf sem hafa áhrif á renín-angiótensín kerfið, geta bólgueyðandi gigtarlyf dregið úr blóðþrýstingslækkandi áhrifum aliskirens. Bólgueyðandi gigtarlyf geta einnig dregið úr þvagræsandi og blóðþrýstingslækkandi áhrifum hýdróklórtíaziðs.

Hjá sumum sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjúklingar með ofþornun og aldraðir sjúklingar) geta aliskiren og hýdróklórtíazið, notuð samhliða bólgueyðandi gigtarlyfjum, valdið frekari skerðingu á nýrnastarfsemi, þar með talið hugsanlega bráðri nýrnabilun, sem yfirleitt gengur til baka. Því skal gæta varúðar þegar Riprazo HCT er notað samhliða bólgueyðandi gigtarlyfjum, einkum hjá öldruðum sjúklingum.

Önnur blóðþrýstingslækkandi lyf: Blóðþrýstingslækkandi áhrif Riprazo HCT geta aukist þegar það er notað samhliða öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum.

Frekari upplýsingar um milliverkanir aliskirens

Ekki má nota aliskiren samhliða angíótensín II viðtakablokkum eða ACE hemlum hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (GFR < 60 ml/mín./1,73 m²) og slík samhliða notkun er ekki ráðlögð hjá öðrum sjúklingum (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.1).

Efnasambönd sem rannsökuð hafa verið í klínískum lyfjahvarfarannsóknum á aliskireni eru acenocoumarol, atenolol, celecoxib, fenofibrat, pioglitazon, allopurinol, isosorbid-5-mononitrat, digoxin, metformin, amlodipin, atorvastatin, cimetidin og hýdróklórtíazíð. Engar klínískt mikilvægar milliverkanir hafa komið fram. Þar af leiðandi er ekki nauðsynlegt að breyta skömmtum aliskirens eða þessara lyfja sem gefin eru samhliða.

P-glykóprótein milliverkanir: MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) reyndist vera helsta útflæðiskerfið sem átti þátt í frásogi aliskirens í þörmum og útskilnaði þess í galli í forklínískum rannsóknum. Rifampicin sem er hvati P-gp, minnkaði aðgengi aliskirens um u.þ.b. 50% í klínískri rannsókn. Aðrir hvatar P-gp (jóhannesarjurt) geta dregið úr aðgengi aliskirens. Þrátt fyrir að þetta hafi ekki verið rannsakað fyrir aliskiren, er vitað að P-gp stjórnar einnig upptöku ýmissa hvarfefna í vefjum og að P-gp hemlar geta aukið styrkhlutfall milli vefja og plasma. Því má vera að P-gp hemlar auki þétti í vefjum meira en í plasma. Tilhneiging til milliverkana við lyf á P-gp seti mun líklega ráðast af því hve mikil hömlun er á flutningskerfinu.

Öflugir P-gp hemlar: Milliverkanarannsókn með stökum skammti hjá heilbrigðum einstaklingum hefur sýnt að ciclosporin (200 og 600 mg) eykur C_{max} fyrir aliskiren 75 mg um það bil 2,5-falt og AUC um það bil 5-falt. Vera má að aukningin sé meiri eftir því sem skammtar aliskirens eru stærri. Itraconazol (100 mg) eykur AUC fyrir aliskiren (150 mg) 6,5-falt og C_{max} 5,8-falt, hjá heilbrigðum einstaklingum. Því má ekki nota aliskiren og öflugar P-gp hemla samhliða (sjá kafla 4.3).

Í meðallagi öflugir P-gp hemlar: Samhliða notkun ketoconazols (200 mg) og aliskirens (300 mg) olli 76% aukningu á AUC fyrir aliskiren og samhliða notkun verapamils (240 mg) og aliskirens (300 mg) olli 97% aukningu á AUC fyrir aliskiren. Þúist er við að breyting á plasmabéttni aliskirens, þegar ketoconazol eða verapamil er til staðar, sé innan þeirra marka sem fram kæmu ef skammtur aliskirens væri tvöfaldaður. Allt að 600 mg skammtar af aliskireni, þ.e. tvöfaldur ráðlagður hámarksmeðferðarskammtur, hafa þólast vel í klínískum samanburðarrannsóknum. Forklínískar rannsóknir gefa til kynna að samhliða notkun aliskirens og ketoconazols auki frásog aliskirens í meltingarvegi og dragi úr útskilnaði þess í galli. Því skal gæta varúðar þegar aliskiren er notað samhliða ketokonazoli, verapamili eða öðrum í meðallagi öflugum P-gp hemlum (clarithromycin, telithromycin, erythromycin, amiodaron).

P-gp hvarfefni eða vægir hemlar: Engar mikilvægar milliverkanir við atenolol, digoxin, amlodipin eða cimetidin hafa komið fram. Þegar aliskiren (300 mg) var gefið ásamt atorvastatini (80 mg), jukust AUC og C_{max} fyrir aliskiren við jafnvægi, um 50%.

Hemlar fjölpeptíða sem flytja lífrænar anjónir: Forklínískar rannsóknir benda til þess að aliskiren geti verið hvarfefni fjölpeptíða sem flytja lífrænar anjónir. Þess vegna er hugsanlegt að fram komi milliverkanir milli hemla fjölpeptíða sem flytja lífrænar anjónir og aliskirens við samhliða notkun (sjá milliverkanir við greipaldinsafa).

Greipaldinsafi: Neysla greipaldinsafa með aliskireni olli minnkun á AUC og lækkun á C_{max} fyrir aliskiren. Samhliða notkun með aliskireni 150 mg olli 61% minnkun á AUC fyrir aliskiren og samhliða notkun með aliskireni 300 mg olli 38% minnkun á AUC fyrir aliskiren. Þessi minnkun er líklega vegna hömlunar greipaldinsafa á upptöku aliskirens í meltingarvegi sem stjórnað af fjölpeptíðum sem flytja lífrænar anjónir (Organic Anion Transporting Polypeptides). Þess vegna, sökum hættu á meðferðarþresti, skal ekki neyta greipaldinsafa með Riprazo HCT.

Furosemíð: Þegar aliskiren var gefið samhliða furosemíði, minnkaði AUC fyrir furosemíð um 28% og C_{max} um 49%. Því er mælt með að fylgst sé með verkuninni, þegar verið er að hefja og aðlaga meðferð með furosemíði, til að koma í veg fyrir hugsanlega vannýtingu furosemíðs við klínískar aðstæður þar sem blóðrúmmál er of mikið (volume overload).

Warfarin: Ekki hefur verið lagt mat á áhrif aliskirens á lyfjahvörf warfarins.

Milliverkanir við fæðu: Sýnt hefur verið fram á að fituríkar máltíðir draga verulega úr frásogi aliskirens.

Frekari upplýsingar um milliverkanir hýdróklórtíaziðs

Milliverkanir geta komið fram þegar eftirtalin lyf eru gefin samhliða þvagræsilyfjum af flokki tíaziða:

Lítíum: Tíazið draga úr úthreinsun lítíums um nýru, því getur hýdróklórtíazið aukið líkurnar á lítíumeitrun. Samhliða notkun lítíums og hýdróklórtíaziðs er ekki ráðlögð. Ef nauðsynlegt reynist að nota þessi lyf samhliða er ráðlagt að viðhafa náði eftirlit með sermispéttni lítíums meðan á samhliða meðferðinni stendur.

Lyf sem gætu valdið torsades de pointes: Vegna hættu á blóðkalíumlækkun skal gefa hýdróklórtíazið með varúð þegar það er gefið í tengslum við lyf sem geta valdið torsades de pointes, sérstaklega lyf við hjartsláttaróreglu í flokki Ia og flokki III og sum geðrofslyf.

Lyf sem hafa áhrif á natriúmpéttni í sermi: Áhrif þvagræsilyfja til blóðnatriúmlækkunar geta aukist við samhliða gjöf lyfja svo sem þunglyndislyfja, geðrofslyfja, flogaveikilyfja o.s.frv. Gæta skal varúðar við langtímanotkun þessara lyfja.

Blóðþrýstingshækkandi amín (t.d. noradrenalín og adrenalín): Hýdróklórtíazið geta dregið úr svörun við blóðþrýstingslækkandi amínum svo sem noradrenalíni. Klínískt mikilvægi þessara áhrifa er ekki fullþekkt og ekki nægilega mikið til þess að útiloka notkun þeirra.

Digoxín og aðrir digitalisglýkósíðar: Blóðkalíumlækkun eða blóðmagnesiumlækkun af völdum tíaziða geta komið fram sem aukaverkanir og aukið hættu á hjartsláttartruflunum af völdum digitalis.

D-vítamín og kalsíumsölt: Samhliða notkun þvagræsilyfja af flokki tíaziða, þ.m.t. hýdróklórtíaziðs, og D-vítamíns eða kalsíumsalta getur aukið hækkun á péttni kalsíums í sermi. Samhliða notkun þvagræsilyfja af flokki tíaziða getur leitt til blóðkalsíumhækkunar hjá sjúklingum sem eru útsettir fyrir blóðkalsíumhækkun (t.d. vegna kalkvakaóhófs, illkynja sjúkdóms eða D-vítamín miðlaðs sjúkdómsástands) með því að auka endurupptöku kalsíums í nýrnarpíplum.

Lyf við sykursýki (t.d. insúlín og sykursýkilyf til inntöku): Tíazið geta breytt sykurþoli. Nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammta sykursýkilyfja (sjá kafla 4.4). Gæta skal varúðar við notkun metformíns vegna hættu á mjólkursýrublóðsýringu af völdum mögulegrar starfrænnar nýrnabilunar í tengslum við notkun hýdróklórtíaziðs.

Beta-blokkar og diazoxid: Samhliða notkun þvagræsilyfja af flokki tíaziða, þ.m.t. hýdróklórtíaziðs, og beta-blokka getur aukið hættuna á blóðsykurshækkun. Þvagræsilyf af flokki tíaziða, þ.m.t. hýdróklórtíazið, geta aukið blóðsykurshækkandi áhrif diazoxíds.

Lyf til meðferðar við þvagsýrugigt: Aðlögun á skammti lyfja sem auka útskilnað þvagsýru getur verið nauðsynleg vegna þess að hýdróklórtíazið getur aukið sermispéttni þvagsýru. Nauðsynlegt getur verið að stækka skammta probenecíds eða sulfínpyrazons. Samhliða notkun með þvagræsilyfjum af flokki tíaziða, þ.m.t. hýdróklórtíaziði, getur aukið tíðni ofnæmis fyrir allopurinoli.

Andkólinvirk lyf og önnur lyf sem hafa áhrif á hreyfingar meltingarvegar: Andkólinvirk lyf (t.d. atropín, biperiden) geta aukið aðgengi þvagræsilyfja af flokki tíaziða, vegna minni hreyfinga meltingarvegar og hægari magatæmingar. Hins vegar er búist við að lyf sem auka hreyfingar meltingarvegarins, svo sem cisaprid, geti dregið úr aðgengi þvagræsilyfja af flokki tíaziða.

Amantadin: Tíazið, þ.m.t. hýdróklórtíazið, geta aukið hættu á aukaverkunum af völdum amantadins.

Jónaskiptaresín: Colestyramin og colestipol draga úr frásogi tíazið þvagræsilyfja, þ.m.t. hýdróklórtíaziðs. Þetta getur leitt til þess að meðferðaráhrif tíazið þvagræsilyfja náist ekki. Hins vegar, ef skömmtun hýdróklórtíaziðs og resína er sett þannig upp að hýdróklórtíazið sé gefið að minnsta kosti 4 klst. áður eða 4-6 klst. eftir að resín eru gefin, gæti það haldið þessari milliverkun í lágmarki.

Frumueyðandi lyf: Tíazið, þ.m.t. hýdróklórtíazið, geta minnkað útskilnað frumueyðandi lyfja (t.d. cyclofosamid, metotrexat) um nýru og aukið mergbælandi áhrif þeirra.

Vöðvaslakandi lyf sem ekki valda afskautun: Tíazið, þ.m.t. hýdróklórtíazið, auka verkun vöðvaslakandi lyfja, svo sem curareafleiðna.

Áfengi, barbitúröt og ávanabindandi verkjalyf: Samhliða gjöf tíazið þvagræsilyfja og efna sem einnig hafa blóðþrýstingslækkandi áhrif (t.d. með því að draga úr adrenvirkni í miðtaugakerfinu eða með því að hafa bein æðavíkkandi áhrif) getur aukið stöðubundinn lágþrýsting.

Metyldopa: Greint hefur verið frá einstökum tilvikum um blóðlýsublóðleysi hjá sjúklingum á samhliða meðferð með hýdróklórtíaziði og metyldopa.

Skuggaefni sem innihalda joð: Við vökvaskort vegna þvagræsimeðferðar er aukin hættu á bráðri nýrnabilun, sérstaklega þegar um er að ræða stóra skammta af skuggaefnum sem innihalda joð. Leiðréttu skal vökvafjafnvægi fyrir gjöf skuggaefnisins.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Ekki liggja fyrir neinar upplýsingar um notkun aliskirens á meðgöngu. Aliskiren hafði ekki fósturskemmandi áhrif hjá rottum eða kaninum (sjá kafla 5.3). Önnur efnasambönd sem verka beint á renín-angiótensín-aldósterónkerfið hafa tengt á varlegum vansköpunum fósturs og nýburadauða þegar þau hafa verið notuð á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu. Takmörkuð reynsla er af meðferð með hýdróklórtíaziði á meðgöngu, einkum á fyrsta þriðjungi meðgöngu. Dýrarannsóknir eru ófullnægjandi.

Hýdróklórtíazið fer yfir fylgju. Á grundvelli lyfjafræðilegs verkunarháttar hýdróklórtíaziðs getur notkun þess á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu haft áhrif á flæði milli fósturs og fylgju og getur m.a. valdið gulu, truflunum á saltafjafnvægi og blóðflagnafæð hjá fóstri eða nýbura.

Ekki á að nota hýdróklórtíazið við bjúg á meðgöngu, háþrýstingi á meðgöngu eða meðgöngueitrun vegna hættu á minnkaðu plasmarúmmáli og of litlu gegnumflæði blóðs um fylgju (placental hypoperfusion), án þess að hafa gagnleg áhrif á framgang sjúkdómsins.

Ekki á að nota hýdróklórtíazið við háþrýstingi af óþekktri orsök hjá þunguðum konum nema í mjög sjaldgæfum tilvikum þegar ekki er hægt að nota neina aðra meðferð.

Engar sértækar klínískar rannsóknir hafa verið gerðar á þessari samsetningu og ætti því ekki að nota Riprazo HCT á fyrsta þriðjungi meðgöngu eða handa konum sem ráðgera þungun og ekki má nota það á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.3). Ef þungun er ráðgerð skal skipta tímanlega yfir á aðra meðferð. Ef þungun uppgötvast meðan á meðferð stendur, skal stöðva meðferð með Riprazo HCT eins fljótt og hægt er.

Brjóstagjöf

Ekki er vitað hvort aliskiren skilst út í brjóstamjólki. Aliskiren skildist út í mjólk hjá mjólkandi rottum.

Hýdróklórtíazið skilst í litlu magni út í brjóstamjólki. Stórir skammtar af tíaziðum sem valda mikið auknum þvaglátum geta hamlað mjólkurmyndun.

Ekki er mælt með að nota Riprazo HCT meðan barn er haft á brjósti. Ef konur sem hafa barn á brjósti nota Riprazo HCT skal nota eins litla skammta og hægt er.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Ólíklegt er að Riprazo HCT hafi áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Við akstur og notkun véla skal samt sem áður hafa í huga að stundum getur komið fram sundl eða þreyta við blóðþrýstingslækkandi meðferð.

4.8 Aukaverkanir

Aliskiren/hýdróklórtíazíð samsetning

Riprazo HCT hefur verið metið með tilliti til öryggis í 9 klínískum rannsóknum hjá rúmlega 3.900 sjúklingum, þar á meðal voru fleiri en 700 meðhöndlaðir lengur en í 6 mánuði og 190 lengur en í 1 ár. Ekki komu í ljós nein tengsl milli tíðni aukaverkana og kyns, aldurs, líkamsþyngdarstuðuls, kynþáttar eða þjóðernis. Heildartíðni aukaverkana við meðferð með allt að 300 mg/25 mg af Riprazo HCT var svipuð og við meðferð með lyfleysu. Aukaverkanirnar voru yfirleitt vægar og tímabundnar og aðeins í sjaldgæfum tilvikum hefur þurft að hætta meðferðinni vegna þeirra. Algengasta aukaverkunin sem komið hefur fram við meðferð með Riprazo HCT er niðurgangur. Aukaverkanir sem greint hefur verið frá vegna hvors virka innihaldsefnisins í Riprazo HCT fyrir sig (aliskiren og hádróklórtíazíð) og tilgreindar eru í viðkomandi málsgreinum um hvort innihaldsefnið fyrir sig gætu einnig komið fram við meðferð með Riprazo HCT.

Tíðni aukaverkananna sem tilgreindar eru hér á eftir er skilgreind samkvæmt eftirfarandi: Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Meltingarfæri	
Algengar:	Niðurgangur

Niðurgangur: Niðurgangur er skammtaháð aukaverkun af aliskireni. Í klínískum samanburðarrannsóknum var tíðni niðurgangs hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Riprazo HCT 1,3% samanborið við 1,4% hjá sjúklingum sem fengu meðferð með aliskireni eða 1,9% hjá sjúklingum sem fengu meðferð með hádróklórtíazíði.

Kalíum í sermi: Í stórrí klínískri samanburðarrannsókn með lyfleysu vógu gagnstæð áhrif aliskirens (150 mg eða 300 mg) og hádróklórtíazíðs (12,5 mg eða 25 mg) á kalíum í sermi, því sem næst upp á móti hvort öðru hjá mörgum sjúklingum. Hjá öðrum sjúklingum voru önnur hvor áhrifin ríkjandi. Hafa skal reglubundið eftirlit með þéttni kalíums í sermi til að greina mögulegt ójafnvægi í blóðsöltum hjá sjúklingum í áættu, með reglulegu millibili (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Viðbótarupplýsingar um hvort virka innihaldsefnið fyrir sig

Aðrar aukaverkanir sem áður hefur verið greint frá varðandi annað virku innihaldsefnanna geta hugsanlega átt við um Riprazo HCT, jafnvel þótt þeirra hafi ekki orðið vart í klínískum rannsóknum.

Aliskiren

Heildartíðni aukaverkana af meðferð með allt að 300 mg af aliskireni var svipuð og við meðferð með lyfleysu. Aukaverkanirnar voru yfirleitt vægar og tímabundnar og aðeins í sjaldgæfum tilvikum hefur þurft að hætta meðferðinni vegna þeirra. Algengasta aukaverkunin er niðurgangur.

Aukaverkanir sem þekktar eru af völdum aliskirens eru tilgreindar í töflunni hér á eftir samkvæmt sömu venju og lýst er að ofan fyrir stöðluðu samsetninguna.

Taugakerfi	
Algengar:	Sundl
Æðar	
Sjaldgæfar:	Lágþrýstingur
Meltingarfæri	
Algengar:	Niðurgangur
Ónæmiskerfi	
Mjög sjaldgæfar:	Ofnæmisviðbrögð
Húð og undirhúð	
Sjaldgæfar:	Útbrot, verulegar aukaverkanir á húð, þar með talið eitrunardreplos húðþekju og áhrif á slímhúð í munni
Mjög sjaldgæfar:	Ofsabjúgur
Stoðkerfi og stoðvefur	
Algengar:	Liðverkir
Nýru og þvægfæri	
Sjaldgæfar:	Bráð nýrnabilun, skert nýrnastarfsemi
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
Sjaldgæfar:	Bjúgur á útlimum
Rannsóknaniðurstöður	
Algengar:	Blóðkalíumhækkun
Mjög sjaldgæfar:	Lækkun á hemóglóbíni, lækkun á hematókrít
Mjög sjaldgæfar:	Aukið magn kreatíníns í blóði

Ofsabjúgur og ofnæmisviðbrögð hafa komið fram við meðferð með aliskireni. Í klínískum samanburðarrannsóknum komu ofsabjúgur og ofnæmisviðbrögð mjög sjaldan fram við meðferð með aliskireni en tíðnin var sambærileg við meðferð með lyfleysu eða samanburðarlyfi.

Einnig hefur verið greint frá tilvikum um ofsabjúg eða einkennum sem benda til ofsabjúgs (þroti í andliti, vörum, koki og/eða tungu) eftir markaðssetningu. Þó nokkrir þessara sjúklinga höfðu áður fengið ofsabjúg eða einkenni sem bentu til ofsabjúgs, í sumum tilvikum í kjölfar notkunar annarra lyfja sem geta valdið ofsabjúg, þar með talið blokka á renín-angiótensín-aldósterónkerfið (ACE hemla eða angiótensín viðtakablokka).

Einnig hefur verið greint frá ofnæmisviðbrögðum eftir markaðssetningu lyfsins.

Ef fram koma einhver einkenni sem benda til ofnæmiseinkenna/ofsabjúgs (einkum öndunarerfiðleikar eða kyngingarerfiðleikar, útbrot, kláði, ofsakláði eða þroti í andliti, á útlimum, í augum, á vörum og/eða í tungu, sundl) skulu sjúklingar hætta meðferð og hafa samband við lækni (sjá kafla 4.4).

Greint hefur verið frá liðverkjum eftir markaðssetningu lyfsins. Í sumum tilvikum komu þeir fram sem hluti af ofnæmisviðbrögðum.

Hemóglóbín og hematókrít: Fram kom lítilsháttar lækkun á hemóglóbíni og hematókrít (meðaltalsminnkun u.þ.b. 0,05 mmól/l og 0,16 rúmmálsprósent, tilgreint í sömu röð). Enginn sjúklingur hætti meðferð vegna blóðleysis. Þessi áhrif koma einnig fram við notkun annarra efna sem verka á renín-angiótensín kerfið, t.d. ACE hemlar og angiótensín viðtakablokkar.

Kalíum í sermi: Aukning á þétni kalíums í sermi hefur komið fram við meðferð með aliskireni og getur aukist enn frekar við samhliða notkun annarra lyfja sem verka á renín-angiótensín-aldósterónkerfið eða bólgueyðandi gigtarlyfja. Ef samhliða gjöf er talin nauðsynleg er ráðlagt, samkvæmt hefðbundnu vinnulagi, að meta reglulega nýrnastarfsemi þar með talið að mæla blóðsölt í sermi. Ekki má nota aliskiren samhliða angiótensín II viðtakablokkum eða ACE hemlum hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (GFR < 60 ml/mín./1,73 m²) og slík samhliða notkun er ekki ráðlögð hjá öðrum sjúklingum (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.1).

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá skertri nýrnastarfsemi og tilvikum um bráða nýrnabilun hjá sjúklingum í áhættuhópi (sjá kafla 4.4). Einnig hefur verið greint frá bjúg á útlimum, aukningu á kreatíníni í blóði og verulegum aukaverkunum á húð, þar með talið eitrunardreplosi húðþekju og áhrifum á slímhúð í munni.

Hýdróklórtíazíð

Hýdróklórtíazíð hefur verið mikið notað í mörg ár, oft í stærri skömmtum en þeim sem eru í Riprazo HCT. Greint hefur verið frá eftirtöldum aukaverkunum hjá sjúklingum á meðferð með tíazíð þvagræsilyfjum einum sér, þar með talið hýdróklórtíazíði:

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

Blóð og eitlar

Mjög sjaldgæfar:	Blóðflagnafæð, stundum ásamt purpura
Koma örsjaldan fyrir:	Kyrningaleysi, beinmergsbæling, rauðalosblóðleysi, hvítfrumnafæð
Tíðni ekki þekkt:	Vanmyndunarblóðleysi

Ónæmiskerfi

Koma örsjaldan fyrir:	Ofnæmi
-----------------------	--------

Efnaskipti og næring

Mjög algengar:	Blóðkalíumlækkun
Algengar:	Þvagsýruhækkun, blóðmagnesiumlækkun, blóðnatríumlækkun
Mjög sjaldgæfar:	Blóðkalsíumlækkun, blóðsykurshækkun, versnun sykkurefnaskipta
Koma örsjaldan fyrir:	Blóðlýting af völdum blóðklóríðlækkunar

Geðræn vandamál

Mjög sjaldgæfar:	Punglyndi, svefntruflanir
------------------	---------------------------

Taugakerfi

Mjög sjaldgæfar:	Sundl, höfuðverkur, dofi/náladofi
------------------	-----------------------------------

Augu

Mjög sjaldgæfar:	Sjónskerðing
Tíðni ekki þekkt:	Bráð þrönghornsglaka

Hjarta

Mjög sjaldgæfar:	Hjartsláttartruflanir
------------------	-----------------------

Æðar

Algengar:	Réttstöðulágþrýstingur
-----------	------------------------

Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti

Koma örsjaldan fyrir:	Andnauð (þar með talið lungnabólga og lungnabjúgur)
-----------------------	---

Meltingarfæri

Algengar:	Minnkuð matarlyst, væg ógleði og uppköst
Mjög sjaldgæfar:	Óþægindi í kyð, hægðatregða, niðurgangur
Koma örsjaldan fyrir:	Brisbólga

Lifur og gall

Mjög sjaldgæfar:	Gallteppa í lifur, gula
------------------	-------------------------

Húð og undirhúð

Algengar:	Ofsakláði og annars konar útbrot
Mjög sjaldgæfar:	Ljósæmisviðbrögð
Koma örsjaldan fyrir:	Viðbrögð í húð sem líkjast rauðum úlfum, endurvakning á rauðum úlfum í húð, æðabólga með drep og drep í húðþekju
Tíðni ekki þekkt:	Regnbogaroðapot

Stoðkerfi og stoðvefur

Tíðni ekki þekkt:	Vöðvakippir
-------------------	-------------

Nýru og þvagfæri

Tíðni ekki þekkt:	Skert nýrnastarfsemi, bráð nýrnabilun
-------------------	---------------------------------------

Æxlunarfæri og brjóst

Algengar:	Getuleysi
-----------	-----------

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Tíðni ekki þekkt:	Þróttleysi, hiti
-------------------	------------------

Rannsóknaniðurstöður

Mjög algengar:	Aukning kólesteróls og þriglýseríða
Mjög sjaldgæfar:	Sykurmiga

4.9 Ofskömmtun

Engar upplýsingar liggja fyrir um meðferð við ofskömmtun Riprazo HCT. Líklegasta birtingarmynd ofskömmtunar myndi vera lágþrýstingur, sem tengist blóðþrýstingslækkandi verkun aliskirens.

Ofskömmtun með hýdróklórtíaziði tengist minnkun á blóðsöltum (blóðkalíumlækkun, blóðklóríðalækkun, blóðnatríumlækkun) og ofþornun vegna mikillar þvagræsingar. Algengustu einkenni ofskömmtunar eru ógleði og svefnhöfgi. Blóðkalíumlækkun getur valdið vöðvakippum og/eða áberandi hjartsláttartruflunum í tengslum við samhliða notkun með digitalis glýkósíðum eða ákveðnum lyfjum við hjartsláttartruflunum. Ef fram kemur lágþrýstingur með einkennum, skal hefja stuðningsmeðferð.

Í rannsókn sem gerð var hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi á blóðskilunarmeðferð, var úthreinsun við skilun lítil (< 2% af úthreinsun eftir inntöku). Því er skilun ekki fullnægjandi til að meðhöndla of mikla útsetningu fyrir aliskireni.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Renín hemlar (aliskiren) í blöndum með þvagræsilyfjum (hýdróklórtíazið), ATC flokkur: C09XA52.

Riprazo HCT sameinar tvö blóðþrýstingslækkandi lyf til að ná stjórn á blóðþrýstingi hjá sjúklingum með háþrýsting af óþekktri orsök. Aliskiren tilheyrir flokki lyfja sem hefur beina hömlun á renín og hýdróklórtíazið tilheyrir þvagræsilyfjum af flokki tíaziða. Samsetning þessara lyfja hefur samleggjandi blóðþrýstingslækkandi verkun, sem lækkar blóðþrýstinginn meira en hvort lyfið fyrir sig.

Aliskiren

Aliskiren, sem er ekki peptíð og er virkt eftir inntöku, hefur öfluga, sértæka og beina hömlun á renín í mönnum.

Með því að hamla ensíminu renín, hamlar aliskiren renín-angiótensín-aldoesterónkerfinu þegar það verður virkt, með því að hindra umbreytingu angiotensínógens í angiotensín I og draga úr þéttni angiotensíns I og angiotensíns II. Á meðan önnur lyf sem hafa hamlandi áhrif á renín-angiótensín-aldoesterónkerfið (ACE hemlar og angiotensín II viðtakablokkar) valda aukinni renínvirkni í plasma, dregur aliskiren úr renínvirkni í plasma hjá sjúklingum með háþrýsting um u.þ.b. 50-80%. Samsvarandi minnkun kom fram þegar aliskiren var notað ásamt öðrum blóðþrýstingslækkandi efnum. Klínískt mikilvægi áhrifa á renínvirkni í plasma er, enn sem komið er, ekki þekkt.

Þegar aliskiren var gefið sjúklingum með háþrýsting í skömmtunum 150 mg eða 300 mg einu sinni á sólarhring, varð viðvarandi, skammtaháð lækkun bæði á slagbils- og lagbilsþrýstingi allan þann tíma, þ.e. 24 klst., sem leið milli skammta (ávinningur var enn til staðar snemma morguns) og meðaltalsgildi hlutfalls mestu og minnstu lagbilssvörunar var allt að 98% við 300 mg skammt. 85 til 90% af hámarks blóðþrýstingslækkandi verkun kom fram eftir 2 vikur. Blóðþrýstingslækkandi verkun hélst við langtímameðferð (12 mánuðir) og var óháð aldri, kyni, líkamsþyngdarstuðli og þjóðerni.

Gerðar hafa verið rannsóknir á samsettum meðferðum þar sem aliskireni er bætt við þvagræsilyfið hýdróklórtíazið, kalsíumgangalokann amlodipín og beta-blokkann atenolól. Þessar samsetningar voru áhrifaríkar og þoldust vel.

Verkun og öryggi meðferðar sem byggist á aliskireni var borið saman við meðferð sem byggist á ramiprili í rannsókn á jafngildi (non-inferiority) sem stóð yfir í 9 mánuði hjá 901 öldruðum sjúklingi (≥ 65 ára) með slagbilsháþrýsting af óþekktri orsök. Gefið var aliskiren 150 mg eða 300 mg á sólarhring eða ramipril 5 mg eða 10 mg á sólarhring, í 36 vikur ásamt valfrjálsri viðbótarmeðferð með hýdróklórtiazíði (12,5 mg eða 25 mg) í viku 12 og amlodipini (5 mg eða 10 mg) í viku 22. Á 12 vikna tímabilinu lækkaði meðferð með aliskireni einu sér slagbils-/lagbilsþrýsting um 14,0/5,1 mmHg, samanborið við 11,6/3,6 mmHg hjá þeim sem fengu ramipril, sem er í samræmi við að aliskiren sé jafnvirkt (non-inferior) og ramipril við skammtana sem valdir voru og munurinn á slagbils- og lagbilsþrýstingi var tölfræðilega marktækur. Þolanleiki var sambærilegur á milli meðferðarhópanna, en oftast var greint frá hósta hjá þeim sem fengu ramipril en þeim sem fengu aliskiren (14,2% samanborið við 4,4%) á meðan niðurgangur var algengari hjá þeim sem fengu aliskiren en þeim sem fengu ramipril (6,6% samanborið við 5,0%).

Í rannsókn sem stóð yfir í 8 vikur hjá 754 öldruðum sjúklingum (≥ 65 ára) og háöldruðum sjúklingum (30% ≥ 75 ára) með háþrýsting ollu 75 mg, 150 mg og 300 mg skammtar af aliskireni tölfræðilega marktækt meiri lækkan á blóðþrýstingi (bæði slagbils og lagbils) en lyfleysa. Ekki komu fram aukin blóðþrýstingslækkandi áhrif af 300 mg af aliskireni samanborið við 150 mg af aliskireni. Allir þrír skammtarnir höfðu vel bæði hjá öldruðum og háöldruðum sjúklingum.

Engar vísbendingar hafa komið fram um lágþrýsting eftir fyrsta skammt og engin áhrif á hjartsláttarhraða hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir í klínískum samanburðarrannsóknum. Þegar meðferð var hætt varð blóðþrýstingurinn smám saman, á nokkrum vikum, sá sami og í upphafi og engar vísbendingar voru um skyndilega hækkun (rebound effect) blóðþrýstings eða reninvirkni í plasma.

Í rannsókn sem stóð yfir í 36 vikur hjá 820 sjúklingum með vanstarfsemi vinstri slegils ásamt blóðþurrð (ischemic left ventricular dysfunction), komu ekki fram neinar breytingar á sleglum, metið með rúmmáli vinstri slegils við lok slagbils, vegna aliskiren; samanborið við lyfleysu til viðbótar við aðra meðferð.

Samanlögð tíðni dauðsfalla af völdum hjarta- og æðasjúkdóma, sjúkrahúsinnlagna vegna hjartabilunar, endurtekinnna hjartaáfalla, heilaslags og skyndi dauða, í þeim tilvikum sem endurlífingun hafði tekist, var svipuð hjá þeim sem fengu aliskiren og þeim sem fengu lyfleysu. Hinsvegar var tíðni blóðkalíumhækkunar, lágþrýstings og vanstarfsemi nýrna marktækt hærri hjá sjúklingum sem fengu aliskiren en þeim sem fengu lyfleysu.

Lagt var mat á aliskiren með tilliti til ávinnings á hjarta og æðar og/eða nýru, í tvíblindri, slembaðri samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá 8.606 sjúklingum með sykursýki tegund 2 og langvarandi nýrnasjúkdóm (sýnt fram á með próteinmigu og/eða $\text{GFR} < 60 \text{ ml/mín/1,73 m}^2$) með hjarta- og æðasjúkdóm eða ekki. Hjá flestum sjúklingunum var góð stjórn á slagæðablóðþrýstingi í upphafi. Meginendapunkturinn var samsettur úr fylgikvillum á hjarta, æðar og nýru.

Í rannsókninni var aliskiren 300 mg borið saman við lyfleysu þegar því var bætt við hefðbundna meðferð sem fólst í meðferð með annaðhvort ACE hemli eða angíótensín viðtakablokka. Rannsókninni var hætt fyrr en ætlað var vegna þess að ólíklegt var að þátttakendurnir hefðu ávinning af meðferð með aliskireni. Bráðabirgðaniðurstöður úr rannsókninni bentu til þess að áhættuhlutfallið fyrir meginendapunktinn væri 1,09, lyfleysu í hag (95% öryggismörk: 0,97; 1,22; tvíhliða $p=0,17$). Að auki kom fram aukin tíðni alvarlegra aukaverkana hjá þeim sem fengu aliskiren samanborið við þá sem fengu lyfleysu, hvað varðar fylgikvilla nýrnasjúkdóma (4,7% samanborið við 3,3%), blóðkalíumhækkun (36,9% samanborið við 27,1%), lágþrýsting (18,4% samanborið við 14,6%) og heilaslag (2,7% samanborið við 2,0%). Aukning á tíðni heilaslags sem ekki var banvænt var meiri hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Hýdróklórtíazið

Verkunarstaður þvagræsilyfja af flokki tíaziða er einkum í fjærþíplum nýrna (renal distal convoluted tubule). Sýnt hefur verið fram á að hásækniviðtaki í nýrnabarki er helsti bindistaður hvað varðar verkun þvagræsilyfja af flokki tíaziða og hömlun á NaCl (natríumklóríð) flutningi í fjærþíplum nýrna. Verkunarháttur tíaziða er hömlun á Na^+Cl^- dælu, hugsanlega með því að keppa um Cl^- bindistað og hafa þannig áhrif á endurupptöku salta: bein áhrif með auknum útskilnaði natríums og klóríðs í nokkurn veginn sama magni og óbein áhrif með þvagútskilnaði sem minnkar plasmarúmmál, sem aftur leiðir til aukinnar virkni reníns í plasma, seytingar aldosterons og kalíumtaps í þvagi, sem og með minnkun á kalíum í sermi.

Aliskiren /hýdróklórtíazið

Rúmlega 3.900 sjúklingar með háþrýsting fengu Riprazo HCT einu sinni á sólarhring í klínískum rannsóknum.

Þegar Riprazo HCT var gefið sjúklingum með háþrýsting einu sinni á sólarhring, varð viðvarandi, skammtaháð lækkun bæði á slagbils- og lagbilsþrýstingi allan þann tíma, þ.e. 24 klst., sem leið milli skammta. Blóðþrýstingslækkandi verkun kemur að mestu fram á innan við 1 viku og hámarksáhrif nást yfirleitt innan 4 vikna. Blóðþrýstingslækkandi verkun hélst við langtímameðferð og var óháð aldri, kyni, líkamsþyngdarstuðli og þjóðerni. Blóðþrýstingslækkandi verkun staks skammts af samsetningunni hélst í 24 klukkustundir. Þegar meðferð með aliskireni var hætt (aliskiren með eða án hýdróklórtíazið viðbótar) varð blóðþrýstingurinn smám saman (á 3-4 vikum) eins og hann var í upphafi án nokkurra merkja um skyndilega hækkun (rebound effect).

Riprazo HCT var rannsakað í samanburðarrannsókn með lyfleysu, sem í tóku þátt 2.762 sjúklingar með háþrýsting sem voru með lagbilsþrýsting ≥ 95 mmHg og < 110 mmHg (meðaltal blóðþrýstings í upphafi 153,6/99,2 mmHg). Í þessari rannsókn olli Riprazo HCT í skömmtum frá 150 mg/12,5 mg til 300 mg/25 mg skammtaháðri blóðþrýstingslækkun (slagbil/lagbil) sem nam frá 17,6/11,9 mmHg til 21,2/14,3 mmHg, tilgreint í sömu röð, samanborið við 7,5/6,9 mmHg með lyfleysu.

Blóðþrýstingslækkunin af þessum skömmtum af samsetningunni var einnig marktækt meiri en af samsvarandi skömmtum af aliskireni og hýdróklórtíaziði þegar þau voru notuð ein og sér. Samsetning aliskirens og hýdróklórtíaziðs dró úr aukinni rennirvirkni í plasma af völdum hýdróklórtíaziðs.

Hjá sjúklingum með háþrýsting með marktækt hækkaðan blóðþrýsting (slagbilsþrýsting ≥ 160 mmHg og/eða lagbilsþrýsting ≥ 100 mmHg), olli Riprazo HCT í skömmtum frá 150 mg/12,5 mg til 300 mg/25 mg gefið án þess að auka skammtana smám saman frá einlyfjameðferð, marktækt oftast stjórn á slagbils-/lagbilsþrýstingi ($< 140/90$ mmHg) samanborið við viðkomandi einlyfjameðferðir. Hjá þessu þýði olli Riprazo HCT 150 mg/12,5 mg til 300 mg/25 mg skammtaháðri lækkun slagbils-/lagbilsþrýstings frá 20,6/12,4 mmHg til 24,8/14,5 mmHg, sem er marktækt betra en fyrir viðkomandi einlyfjameðferðir. Öryggi við meðferð með samsetningunni var sambærilegt við viðkomandi einlyfjameðferðir óháð því hversu alvarlegur háþrýstingurinn var eða því hvort önnur áhætta varðandi hjarta- og æðasjúkdóma var til staðar. Lágþrýstingur og tengdar aukaverkanir voru sjaldgæfar við meðferð með samsetningunni og komu ekki oftast fram hjá öldruðum sjúklingum.

Í rannsókn hjá 880 slembuðum sjúklingum sem svöruðu ekki nægjanlega meðferð með 300 mg af aliskireni, olli samsetning aliskirens/hýdróklórtíaziðs 300 mg/25 mg lækkun á slagbils-/lagbilsþrýstingi um 15,8/11,0 mmHg, sem var marktækt meira en við meðferð með 300 mg af aliskireni einu sér. Í rannsókn hjá 722 slembuðum sjúklingum sem svöruðu ekki nægjanlega meðferð með 25 mg af hýdróklórtíaziði, olli samsetning aliskirens/hýdróklórtíaziðs 300 mg/25 mg lækkun á slagbils-/lagbilsþrýstingi um 16,78/10,7 mmHg, sem var marktækt meira en við meðferð með 25 mg af hýdróklórtíaziði einu sér.

Í annarri klínískri rannsókn var verkun og öryggi Riprazo HCT metið hjá 489 yfirviktarsjúklingum með háþrýsting sem svöruðu ekki meðferð með 25 mg af hýdróklórtíaziði (slagbils-/lagbilsþrýstingur í upphafi var 149,4/96,8 mmHg). Hjá þessu þýði, sem erfitt er að meðhöndla, olli Riprazo HCT blóðþrýstingslækkun (slagbil/lagbil) um 15,8/11,9 mmHg samanborið við 15,4/11,3 mmHg fyrir irbesartan/hýdróklórtíazið, 13,6/10,3 mmHg fyrir amlodipin/hýdróklórtíazið og 8,6/7,9 mmHg fyrir hýdróklórtíazið eitt sér, með svipuðu öryggi og fyrir hýdróklórtíazið eitt sér.

Í rannsókn hjá 183 slembuðum sjúklingum með verulegan háþrýsting (lagbilsþrýstingur í sitjandi stöðu var að meðaltali ≥ 105 og < 120 mmHg) reyndist meðferð með aliskireni ásamt möguleika á að bæta við 25 mg af hýdróklórtíaziði vera örugg og áhrifarík í að lækka blóðþrýsting.

5.2 Lyfjahvörf

Aliskiren

Frásög

Við frásög eftir inntöku næst hámarksplasmaþéttni aliskirens eftir 1-3 klst. Heildaraðgengi aliskirens er u.þ.b. 2-3%. Fíturíkar máltíðir minnka C_{max} um 85% og AUC um 70%. Jafnvægi í plasmaþéttni næst á innan við 5-7 dögum þegar lyfið er gefið einu sinni á sólarhring og plasmaþéttni við jafnvægi er u.þ.b. 2 sinnum meiri en við upphafsskammt.

Dreifing

Eftir gjöf í bláæð er meðaltal dreifingarrúmmáls við jafnvægi u.þ.b. 135 lítrar, sem bendir til þess að aliskiren dreifist umtalsvert utan æðakerfis. Próteinbinding aliskirens í plasma er í meðallagi mikil (47-51%) og óháð þéttinni.

Umbrot og brotthvarf

Meðalhelmingunartími er u.þ.b. 40 klst. (á bilinu 34-41 klst.). Brotthvarf aliskirens er að mestu leyti á óbreyttu formi í hægðum (heimtur geislavirks skammts eftir inntöku = 91%). U.þ.b. 1,4% af heildarskammti eftir inntöku umbrotna. Umbrotið verður fyrir tilstilli CYP3A4 ensímsins. U.þ.b. 0,6% af skammtinum finnast í þvagi eftir inntöku. Eftir gjöf í bláæð er meðal plasmaúthreinsun u.þ.b. 9 l/klst.

Línuleiki

Útsetning fyrir aliskireni jókst lítillega meira en í réttu hlutfalli við aukningu skammtsins. Eftir stakan skammt, á skammtabilinu 75 til 600 mg, leiðir 2-földun á skammti til ~2,3-faldrar aukningar á AUC og 2,6-faldrar aukningar á C_{max} . Ekki er þekkt hvað veldur því að útsetningin er ekki í réttu hlutfalli við skammtinn. Hugsanlegt er að orsökina sé metun flutningskerfanna á frásogsstað eða á útskilnaðarleiðinni um lifur og gall.

Hýdróklórtíazið

Frásög

Frásög hýdróklórtíaziðs eftir inntöku er hratt (t_{max} um 2 klst.). Aukning í meðaltali AUC er línuleg og í réttu hlutfalli við skammta á meðferðarbilinu.

Áhrif fæðu á frásög hýdróklórtíaziðs, ef einhver eru, hafa lítið klínískt mikilvægi. Heildaraðgengi hýdróklórtíaziðs er 70% eftir inntöku.

Dreifing

Sýnilegt (apparent) dreifingarrúmmál er 4-8 l/kg. Hýdróklórtíazið í blóðrásinni er bundið próteinum í sermi (40-70%), einkum albúmíni í sermi. Hýdróklórtíazið safnast einnig fyrir í rauðum blóðkornum í um það bil 3 faldri þeirri þéttni sem er í plasma.

Umbrot og brotthvarf

Hýdróklórtíazið skilst aðallega út á óbreyttu formi. Helmingunartími útskilnaðar hýdróklórtíaziðs úr plasma er að meðaltali 6 til 15 klst. í endanlega útskilnaðarfasanum. Engin breyting er á lyfjahvörfum hýdróklórtíaziðs eftir endurtekna skammta og uppsöfnun er í lágmarki þegar lyfið er gefið einu sinni á dag. Meira en 95% af skammtinum sem frásogast, skilst út á óbreyttu formi í þvagi. Úthreinsun um nýru verður annars vegar með síun og hins vegar með virkri seytingu inn í nýrnapiplur.

Aliskiren/hýdróklórtíazið

Eftir inntöku Riprazo HCT taflna er miðgildi tímans þar til hámarksplasmaþéttni næst, innan við 1 klukkustund fyrir aliskiren og 2,5 klukkustundir fyrir hýdróklórtíazið.

Hraði og magn frásogs Riprazo HCT jafngilda aðgengi aliskirens og hýdróklórtíazíðs þegar þau eru gefin sitt í hvoru lagi. Svipuð áhrif af mat komu fram hjá Riprazo HCT og fyrir innihaldsefnin gefin sitt í hvoru lagi.

Sérstakir sjúklingahópar

Sýnt hefur verið fram á að Riprazo HCT er áhrifarík blóðþrýstingslækkandi meðferð, einu sinni á sólarhring, hjá fullorðnum sjúklingum, án tillits til kyns, aldurs, líkamsþyngdarstuðuls og þjóðernis.

Lyfjahlvörf aliskirens breyttust ekki marktækt hjá sjúklingum með vægan til í meðallagi alvarlegan lifrarsjúkdóm. Því þarf ekki að breyta upphafsskammti Riprazo HCT hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta lifrarstarfsemi. Engar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með verulega skerta lifrarstarfsemi sem fá meðferð með Riprazo HCT. Ekki má nota Riprazo HCT handa sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3).

Ekki þarf að aðlaga upphafsskammt hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2 og 4.4). Þegar um skerðingu á nýrnastarfsemi er að ræða verður hækkun á meðalgildum hámarksþéttni í plasma og AUC fyrir hýdróklórtíazíð og hraði útskilnaðar með þvagi minni. Hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta nýrnastarfsemi hefur komið fram 3 föld aukning á AUC fyrir hýdróklórtíazíð. Hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi hefur komið fram 8 föld aukning á AUC. Ekki má nota Riprazo HCT handa sjúklingum með þvagþunnið eða verulega skerta nýrnastarfsemi ($GFR < 30 \text{ ml/mín./1,73 m}^2$) og ekki má nota Riprazo HCT samhliða angíótensín II viðtakablokkum eða ACE hemlum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi ($GFR < 60 \text{ ml/mín./1,73 m}^2$) (sjá kafla 4.3).

Lagt var mat á lyfjahlvörf aliskirens hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi á blóðskilunarméðferð. Inntaka staks 300 mg skammts af aliskireni tengdist smávægilegum breytingum á lyfjahlvörfum aliskirens (innan við 1,2 föld breyting á C_{max} , allt að 1,6 föld aukning á AUC) samanborið við samsvarandi heilbrigða einstaklinga. Tímasetning blóðskilunar hafði ekki marktæk áhrif á lyfjahlvörf aliskirens hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi. Ef meðferð með aliskireni er talin nauðsynleg hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi á blóðskilunarméðferð, er því ekki ástæða til að breyta skömmtum hjá þessum sjúklingum. Hins vegar er notkun aliskirens ekki ráðlögð hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).

Ekki þarf að aðlaga upphafsskammt Riprazo HCT hjá öldruðum sjúklingum. Takmarkaðar upplýsingar benda til þess að almenn (systemic) úthreinsun hýdróklórtíazíðs sé minni hjá öldruðum, bæði heilbrigðum og þeim sem eru með háþrýsting, samanborið við unga heilbrigða sjálfbodaliða.

Engar upplýsingar liggja fyrir um lyfjahlvörf hjá börnum og unglingum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Lyfjafræðilegar rannsóknir á öryggi við notkun aliskirens, leiddu ekki í ljós neinar aukaverkanir á miðtaugakerfið, öndun eða hjarta- og æðastarfsemi. Niðurstöður úr eitrunarrannsóknum eftir endurtekna skammta hjá dýrum voru í samræmi við þekkt, staðbundin, ertandi áhrif eða væntanleg lyfjafræðileg áhrif aliskirens. Engin krabbameinsvaldandi áhrif af aliskireni komu fram í rannsókn á rottum sem stóð yfir í 2 ár og rannsókn á erfðabreyttum músum sem stóð yfir í 6 mánuði. Eitt tilfelli eitilæxlis í ristli og eitt tilfelli eitilkrabbameins í botnristli (caecum) hjá rottum við skammta sem voru 1.500 mg/kg/sólarhring voru ekki tölfræðilega marktæk. Aliskiren hafði engin stökkbreytandi áhrif, eiturvekanir á fóturvísi/fóstur eða vanskapandi áhrif. Frjósemi og þroski fyrir og eftir fæðingu breyttust ekki hjá rottum.

Forklínískt mat til stuðnings notkunar hýdróklórtíazíðs hjá mönnum fól í sér *in vitro* mat á eiturvekunum á erfðaeefni og eiturvekunum á æxlun og krabbameinsvaldandi áhrifum hjá nagdýrum. Yfirgripsmiklar klínískar upplýsingar eru til um hýdróklórtíazíð og koma þær fram í viðeigandi köflum.

Niðurstöðurnar sem komu fram í 2 vikna og 13 vikna eitrunarrannsóknunum voru í samræmi við þær niðurstöður sem áður höfðu sést við meðferð með aliskireni eða hýdróklórtíaziði einu sér. Engar nýjar eða óvæntar niðurstöður komu fram sem skipta máli við meðferð hjá mönnum. Í 13 vikna eitrunarrannsókninni á rottum kom fram aukin frymisbólumyndun í frumum hnoðrabeltis nýrna (cellular vacuolation of the adrenal gland zona glomerulosa). Þetta kom fram hjá dýrum sem fengu meðferð með hýdróklórtíaziði en ekki hjá dýrum sem fengu aliskiren eitt sér eða burðarefni. Það var ekkert sem benti til að þetta kæmi fram af auknum alvarleika við meðferð með aliskiren/hýdróklórtíazið samsetningunni þar sem þetta kom einungis fram af lágmarks alvarleika hjá öllum dýrunum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni:

Örkristölluð sellulósa
Crospovidon
Mjólkursykurseinhýdrat
Hveitisterkja
Povidon
Magnesíumsterat
Vatnsfrí kísilkvoða
Talkúm

Töfluhúð:

Talkúm
Hýprómellósa
Macrogol
Títantvíoxíð (E171)
Rautt járnnoxíð (E172)
Gult járnnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

24 mánuðir

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

6.5 Gerð fláts og innihald

PA/Ál/PVC – Ál þynnur:

Stakar pakkningar innihalda 7, 14, 28, 30, 50 eða 56 töflur.
Fjölpakkningar innihalda 90, 98 eða 280 töflur

PVC/polychlorotrifluoroethylen (PCTFE) – Ál þynnur:

Stakar pakkningar innihalda 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 eða 98 töflur.
Stakar pakkningar (rifgataðar stakskammtaþynnur) innihalda 56 x 1 töflu.
Fjölpakkningar innihalda 280 töflur.
Fjölpakkningar (rifgataðar stakskammtaþynnur) innihalda 98 x 1 töflu.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir eða styrkleikar séu markaðssett.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Bretland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/680/061-080

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

13.04.2011

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um þetta lyf eru birtar á heimasíðu Lyfjastofnunar Evrópu
<http://www.ema.europa.eu>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Novartis Farma S.p.A.
Via Provinciale Schito 131
IT-80058 Torre Annunziata/NA
Ítalía

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskytt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

Lyfjagátarkerfi

Markaðsleyfishafi skal tryggja að kerfi fyrir lyfjagát sem lýst er í kafla 1.8.1 í markaðsleyfinu, hafi verið komið á fót og sé virkt áður en og á meðan lyfið er á markaði.

Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem tilgreindar eru í lyfjagátaráætlun eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) samþykkir.

Í samræmi við „CHMP Guideline on Risk Management Systems for medicinal products for human use“ skal leggja sérhverja uppfærslu á áætlun um áhættustjórnun fram samtímis næstu samantekt um öryggi lyfsins (PSUR).

Að auki skal leggja fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Þegar nýjar upplýsingar berast sem geta haft áhrif á þekkt öryggi við notkun lyfsins, áætlun um lyfjagát eða aðgerðir til að lágmarka áhættu.
- Innan 60 daga frá því að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.
- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.

- **FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

Á ekki við.

- **SKYLDA TIL AÐGERÐA EFTIR ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS**

Markaðsleyfishafi skal ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka.

Lýsing	Tímamörk
Markaðsleyfishafi skal leggja fram endanlegar niðurstöður og rannsóknarskýrslu fyrir virka meðferðarhlutann í ALTITUDE rannsókninni þegar það liggur fyrir.	31. júlí 2012
Markaðsleyfishafi skal leggja fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun sem lýsir á fullnægjandi hátt öllu því sem þarf að hafa í huga varðandi öryggi, lyfjagátaraðgerðum og aðgerðum sem hannaðar eru til að skilgreina, lýsa, koma í veg fyrir eða draga úr áhættu.	Innan mánaðar frá samþykki framkvæmdastjórnar Evrópu-sambandsins (Commission Decision)

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

A. ÁLETRANIR

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA FYRIR STAKAR PAKKNINGAR MEÐ PVC/PCTFE ÞYNNUM****1. HEITI LYFS**

Riprazo HCT 150 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur
Aliskiren/hýdróklórtíazíð

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg aliskiren (sem hemifumarat) og 12,5 mg hádróklórtíazíð.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur mjólkursykur og hveitisterkju.
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

7 filmuhúðaðar töflur
14 filmuhúðaðar töflur
28 filmuhúðaðar töflur
30 filmuhúðaðar töflur
50 filmuhúðaðar töflur
56 filmuhúðaðar töflur
90 filmuhúðaðar töflur
98 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Bretland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/680/010	7 filmuhúðaðar töflur
EU/1/11/680/011	14 filmuhúðaðar töflur
EU/1/11/680/012	28 filmuhúðaðar töflur
EU/1/11/680/013	30 filmuhúðaðar töflur
EU/1/11/680/014	50 filmuhúðaðar töflur
EU/1/11/680/015	56 filmuhúðaðar töflur
EU/1/11/680/016	56 filmuhúðaðar töflur (56x1; rifgataðar stakskammtaþynnur)
EU/1/11/680/017	90 filmuhúðaðar töflur
EU/1/11/680/018	98 filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskytt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Riprazo HCT 150 mg/12,5 mg

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA FYRIR STAKAR PAKKNINGAR MEÐ PA/ÁL/PVC ÞYNNUM****1. HEITI LYFS**

Riprazo HCT 150 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur
Aliskiren/hýdróklórtíazíð

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg aliskiren (sem hemifumarat) og 12,5 mg hýdróklórtíazíð.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur mjólkursykur og hveitisterkju.
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

7 filmuhúðaðar töflur
14 filmuhúðaðar töflur
28 filmuhúðaðar töflur
30 filmuhúðaðar töflur
50 filmuhúðaðar töflur
56 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Bretland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/680/001	7 filmhúðaðar töflur
EU/1/11/680/002	14 filmhúðaðar töflur
EU/1/11/680/003	28 filmhúðaðar töflur
EU/1/11/680/004	30 filmhúðaðar töflur
EU/1/11/680/005	50 filmhúðaðar töflur
EU/1/11/680/006	56 filmhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Riprazo HCT 150 mg/12,5 mg

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**ÞYNNUR (PVC/PCTFE EÐA PA/ÁL/PVC)****ÞYNNA (DAGATALS) (PVC/PCTFE EÐA PA/ÁL/PVC)****1. HEITI LYFS**

Riprazo HCT 150 mg/12,5 mg filmhúðaðar töflur
Aliskiren/hýdróklórtíazíð

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Novartis Europharm Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Mánudagur
Þriðjudagur
Miðvikudagur
Fimmtudagur
Föstudagur
Laugardagur
Sunnudagur

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA FYRIR FJÖLPAKKNINGAR (ÁN BLÁA RAMMANS) MEÐ PVC/PCTFE ÞYNNUM****1. HEITI LYFS**

Riprazo HCT 150 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur
Aliskiren/hýdróklórtíazíð

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg aliskiren (sem hemifumarat) og 12,5 mg hýdróklórtíazíð.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur mjólkursykur og hveitisterkju.
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

14 filmuhúðaðar töflur
Hluti af fjölpakksningu með 20 öskjum, sem hver fyrir sig inniheldur 14 töflur.
49 filmuhúðaðar töflur
Hluti af fjölpakksningu með 2 öskjum, sem hvor fyrir sig inniheldur 49 töflur.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG IKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.
Geymið í uprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Bretland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/680/020

280 filmuhúðaðar töflur (20x14)

EU/1/11/680/019

98 filmuhúðaðar töflur (2x49; rifgataðar stakskammtapynnur)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Riprazo HCT 150 mg/12,5 mg

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA FYRIR FJÖLPAKKNINGAR (ÁN BLÁA RAMMANS) MEÐ PA/ÁL/PVC ÞYNNUM****1. HEITI LYFS**

Riprazo HCT 150 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur
Aliskiren/hýdróklórtíazíð

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg aliskiren (sem hemifumarat) og 12,5 mg hýdróklórtíazíð.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur mjólkursykur og hveitisterkju.
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

14 filmuhúðaðar töflur
Hluti af fjölpakkningu með 20 öskjum, sem hver fyrir sig inniheldur 14 töflur.
30 filmuhúðaðar töflur
Hluti af fjölpakkningu með 3 öskjum, sem hver fyrir sig inniheldur 30 töflur.
49 filmuhúðaðar töflur
Hluti af fjölpakkningu með 2 öskjum, sem hver fyrir sig inniheldur 49 töflur.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Bretland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/11/680/009	280 filmhúðaðar töflur (20x14)
EU/1/11/680/007	90 filmhúðaðar töflur (3x30)
EU/1/11/680/008	98 filmhúðaðar töflur (2x49)

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Riprazo HCT 150 mg/12,5 mg

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA FJÖLPAKKNINGA (ÁSAMT BLÁA RAMMANUM) MEÐ PVC/PCTFE ÞYNNUM

1. HEITI LYFS

Riprazo HCT 150 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur
Aliskiren/hýdróklórtíazíð

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg aliskiren (sem hemifumarat) og 12,5 mg hýdróklórtíazíð.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur mjólkursykur og hveitisterkju.
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

98 filmuhúðaðar töflur
Fjölþakning sem inniheldur 2 öskjur sem hvor inniheldur 49 töflur.
280 filmuhúðaðar töflur
Fjölþakning sem inniheldur 20 öskjur sem hvor inniheldur 14 töflur.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Bretland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/680/019	98 filmuhúðaðar töflur (2x49; rifgataðar stakskammtapynnur)
EU/1/11/680/020	280 filmuhúðaðar töflur (20x14)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Riprazo HCT 150 mg/12,5 mg

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA FJÖLPAKKNINGA (ÁSAMT BLÁA RAMMANUM) MEÐ PA/ÁL/PVC ÞYNNUM

1. HEITI LYFS

Riprazo HCT 150 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur
Aliskiren/hýdróklórtíazíð

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg aliskiren (sem hemifumarat) og 12,5 mg hýdróklórtíazíð.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur mjólkursykur og hveitisterkju.
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

98 filmuhúðaðar töflur
Fjölþakning sem inniheldur 2 öskjur sem hvor inniheldur 49 töflur.
280 filmuhúðaðar töflur
Fjölþakning sem inniheldur 20 öskjur sem hver inniheldur 14 töflur.
90 filmuhúðaðar töflur
Fjölþakning sem inniheldur 3 öskjur sem hver inniheldur 30 töflur.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Bretland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/11/680/008	98 filmuhúðaðar töflur (2x49)
EU/1/11/680/009	280 filmuhúðaðar töflur (20x14)
EU/1/11/680/007	90 filmuhúðaðar töflur (3x30)

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Riprazo HCT 150 mg/12,5 mg

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA FYRIR STAKAR PAKKNINGAR MEÐ PVC/PCTFE ÞYNNUM****1. HEITI LYFS**

Riprazo HCT 150 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur
Aliskiren/hýdróklórtíazíð

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg aliskiren (sem hemifumarat) og 25 mg hýdróklórtíazíð.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur mjólkursykur og hveitisterkju.
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

7 filmuhúðaðar töflur
14 filmuhúðaðar töflur
28 filmuhúðaðar töflur
30 filmuhúðaðar töflur
50 filmuhúðaðar töflur
56 filmuhúðaðar töflur
90 filmuhúðaðar töflur
98 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Bretland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/680/030	7 filmuhúðaðar töflur
EU/1/11/680/031	14 filmuhúðaðar töflur
EU/1/11/680/032	28 filmuhúðaðar töflur
EU/1/11/680/033	30 filmuhúðaðar töflur
EU/1/11/680/034	50 filmuhúðaðar töflur
EU/1/11/680/035	56 filmuhúðaðar töflur
EU/1/11/680/036	56 filmuhúðaðar töflur (56x1; rifgataðar stakskammtaþynnur)
EU/1/11/680/037	90 filmuhúðaðar töflur
EU/1/11/680/038	98 filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskytt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Riprazo HCT 150 mg/25 mg

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA FYRIR STAKAR PAKKNINGAR MEÐ PA/ÁL/PVC ÞYNNUM****1. HEITI LYFS**

Riprazo HCT 150 mg/25 mg filmhúðaðar töflur
Aliskiren/hýdróklórtíazíð

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 150 mg aliskiren (sem hemifumarat) og 25 mg hýdróklórtíazíð.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur mjólkursykur og hveitisterkju.
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

7 filmhúðaðar töflur
14 filmhúðaðar töflur
28 filmhúðaðar töflur
30 filmhúðaðar töflur
50 filmhúðaðar töflur
56 filmhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Bretland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/680/021	7 filmuhúðaðar töflur
EU/1/11/680/022	14 filmuhúðaðar töflur
EU/1/11/680/023	28 filmuhúðaðar töflur
EU/1/11/680/024	30 filmuhúðaðar töflur
EU/1/11/680/025	50 filmuhúðaðar töflur
EU/1/11/680/026	56 filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Riprazo HCT 150 mg/25 mg

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**ÞYNNUR (PVC/PCTFE EÐA PA/ÁL/PVC)****ÞYNNNA (DAGATALS) (PVC/PCTFE EÐA PA/ÁL/PVC)****1. HEITI LYFS**

Riprazo HCT 150 mg/25 mg filmhúðaðar töflur
Aliskiren/hýdróklórtíazíð

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Novartis Europharm Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Mánudagur
Þriðjudagur
Miðvikudagur
Fimmtudagur
Föstudagur
Laugardagur
Sunnudagur

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA FYRIR FJÖLPÁKKNINGAR (ÁN BLÁA RAMMANS) MEÐ PVC/PCTFE ÞYNNUM

1. HEITI LYFS

Riprazo HCT 150 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur
Aliskiren/hýdróklórtíazíð

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg aliskiren (sem hemifumarat) og 25 mg hýdróklórtíazíð.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur mjólkursykur og hveitisterkju.
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

14 filmuhúðaðar töflur
Hluti af fjölpakkingu með 20 öskjum, sem hver fyrir sig inniheldur 14 töflur.
49 filmuhúðaðar töflur
Hluti af fjölpakkingu með 2 öskjum, sem hvor fyrir sig inniheldur 49 töflur.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG IKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.
Geymið í uprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Bretland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/680/040	280 filmuhúðaðar töflur (20x14)
EU/1/11/680/039	98 filmuhúðaðar töflur (2x49; rifgataðar stakskammtapynnur)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Riprazo HCT 150 mg/25 mg

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA FYRIR FJÖLPAKKNINGAR (ÁN BLÁA RAMMANS) MEÐ PA/ÁL/PVC ÞYNNUM****1. HEITI LYFS**

Riprazo HCT 150 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur
Aliskiren/hýdróklórtíazíð

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg aliskiren (sem hemifumarat) og 25 mg hýdróklórtíazíð.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur mjólkursykur og hveitisterkju.
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

14 filmuhúðaðar töflur
Hluti af fjölpakkningu með 20 öskjum, sem hver fyrir sig inniheldur 14 töflur.
30 filmuhúðaðar töflur
Hluti af fjölpakkningu með 3 öskjum, sem hver fyrir sig inniheldur 30 töflur.
49 filmuhúðaðar töflur
Hluti af fjölpakkningu með 2 öskjum, sem hvor fyrir sig inniheldur 49 töflur.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Bretland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/680/029	280 filmhúðaðar töflur (20x14)
EU/1/11/680/027	90 filmhúðaðar töflur (3x30)
EU/1/11/680/028	98 filmhúðaðar töflur (2x49)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Riprazo HCT 150 mg/25 mg

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA FJÖLPAKKNINGA (ÁSAMT BLÁA RAMMANUM) MEÐ PVC/PCTFE ÞYNNUM

1. HEITI LYFS

Riprazo HCT 150 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur
Aliskiren/hýdróklórtíazíð

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg aliskiren (sem hemifumarat) og 25 mg hýdróklórtíazíð.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur mjólkursykur og hveitisterkju.
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

98 filmuhúðaðar töflur
Fjölþakning sem inniheldur 2 öskjur sem hvor inniheldur 49 töflur.
280 filmuhúðaðar töflur
Fjölþakning sem inniheldur 20 öskjur sem hvor inniheldur 14 töflur.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Bretland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/680/039	98 filmuhúðaðar töflur (2x49; rifgataðar stakskammtapynnur)
EU/1/11/680/040	280 filmuhúðaðar töflur (20x14)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Riprazo HCT 150 mg/25 mg

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA FJÖLPAKKNINGA (ÁSAMT BLÁA RAMMANUM) MEÐ PA/ÁL/PVC ÞYNNUM

1. HEITI LYFS

Riprazo HCT 150 mg/25 mg filmhúðaðar töflur
Aliskiren/hýdróklórtíazíð

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 150 mg aliskiren (sem hemifumarat) og 25 mg hýdróklórtíazíð.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur mjólkursykur og hveitisterkju.
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

98 filmhúðaðar töflur
Fjölþakning sem inniheldur 2 öskjur sem hvor inniheldur 49 töflur.
280 filmhúðaðar töflur
Fjölþakning sem inniheldur 20 öskjur sem hver inniheldur 14 töflur.
90 filmhúðaðar töflur
Fjölþakning sem inniheldur 3 öskjur sem hver inniheldur 30 töflur.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Bretland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/11/680/028	98 filmuhúðaðar töflur (2x49)
EU/1/11/680/029	280 filmuhúðaðar töflur (20x14)
EU/1/11/680/027	90 filmuhúðaðar töflur (3x30)

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Riprazo HCT 150 mg/25 mg

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA FYRIR STAKAR PAKKNINGAR MEÐ PVC/PCTFE ÞYNNUM****1. HEITI LYFS**

Riprazo HCT 300 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur
Aliskiren/hýdróklórtíazíð

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 300 mg aliskiren (sem hemifumarat) og 12,5 mg hýdróklórtíazíð.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur mjólkursykur og hveitisterkju.
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

7 filmuhúðaðar töflur
14 filmuhúðaðar töflur
28 filmuhúðaðar töflur
30 filmuhúðaðar töflur
50 filmuhúðaðar töflur
56 filmuhúðaðar töflur
90 filmuhúðaðar töflur
98 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Bretland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/680/050	7 filmuhúðaðar töflur
EU/1/11/680/051	14 filmuhúðaðar töflur
EU/1/11/680/052	28 filmuhúðaðar töflur
EU/1/11/680/053	30 filmuhúðaðar töflur
EU/1/11/680/054	50 filmuhúðaðar töflur
EU/1/11/680/055	56 filmuhúðaðar töflur
EU/1/11/680/056	56 filmuhúðaðar töflur (56x1; rifgataðar stakskammtaþynnur)
EU/1/11/680/057	90 filmuhúðaðar töflur
EU/1/11/680/058	98 filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskytt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Riprazo HCT 300 mg/12,5 mg

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA FYRIR STAKAR PAKKNINGAR MEÐ PA/ÁL/PVC ÞYNNUM****1. HEITI LYFS**

Riprazo HCT 300 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur
Aliskiren/hýdróklórtíazíð

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 300 mg aliskiren (sem hemifumarat) og 12,5 mg hýdróklórtíazíð.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur mjólkursykur og hveitisterkju.
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

7 filmuhúðaðar töflur
14 filmuhúðaðar töflur
28 filmuhúðaðar töflur
30 filmuhúðaðar töflur
50 filmuhúðaðar töflur
56 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Bretland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/680/041	7 filmuhúðaðar töflur
EU/1/11/680/042	14 filmuhúðaðar töflur
EU/1/11/680/043	28 filmuhúðaðar töflur
EU/1/11/680/044	30 filmuhúðaðar töflur
EU/1/11/680/045	50 filmuhúðaðar töflur
EU/1/11/680/046	56 filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Riprazo HCT 300 mg/12,5 mg

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**ÞYNNUR (PVC/PCTFE EÐA PA/ÁL/PVC)****ÞYNNNA (DAGATALS) (PVC/PCTFE EÐA PA/ÁL/PVC)****1. HEITI LYFS**

Riprazo HCT 300 mg/12,5 mg filmhúðaðar töflur
Aliskiren/hýdróklórtíazíð

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Novartis Europharm Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Mánudagur
Þriðjudagur
Miðvikudagur
Fimmtudagur
Föstudagur
Laugardagur
Sunnudagur

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA FYRIR FJÖLPAKKNINGAR (ÁN BLÁA RAMMANS) MEÐ PVC/PCTFE ÞYNNUM****1. HEITI LYFS**

Riprazo HCT 300 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur
Aliskiren/hýdróklórtíazíð

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 300 mg aliskiren (sem hemifumarat) og 12,5 mg hýdróklórtíazíð.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur mjólkursykur og hveitisterkju.
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

14 filmuhúðaðar töflur
Hluti af fjölpakkningu með 20 öskjum, sem hver fyrir sig inniheldur 14 töflur.
49 filmuhúðaðar töflur
Hluti af fjölpakkningu með 2 öskjum, sem hvor fyrir sig inniheldur 49 töflur.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG IKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.
Geymið í uprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Bretland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/680/060	280 filmuhúðaðar töflur (20x14)
EU/1/11/680/059	98 filmuhúðaðar töflur (2x49; rifgataðar stakskammtapynnur)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Riprazo HCT 300 mg/12,5 mg

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA FYRIR FJÖLPAKKNINGAR (ÁN BLÁA RAMMANS) MEÐ PA/ÁL/PVC ÞYNNUM****1. HEITI LYFS**

Riprazo HCT 300 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur
Aliskiren/hýdróklórtíazíð

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 300 mg aliskiren (sem hemifumarat) og 12,5 mg hýdróklórtíazíð.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur mjólkursykur og hveitisterkju.
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

14 filmuhúðaðar töflur
Hluti af fjölpakkningu með 20 öskjum, sem hver fyrir sig inniheldur 14 töflur.
30 filmuhúðaðar töflur
Hluti af fjölpakkningu með 3 öskjum, sem hver fyrir sig inniheldur 30 töflur.
49 filmuhúðaðar töflur
Hluti af fjölpakkningu með 2 öskjum, sem hvor fyrir sig inniheldur 49 töflur.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Bretland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/680/049	280 filmhúðaðar töflur (20x14)
EU/1/11/680/047	90 filmhúðaðar töflur (3x30)
EU/1/11/680/048	98 filmhúðaðar töflur (2x49)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Riprazo HCT 300 mg/12,5 mg

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA FJÖLPAKKNINGA (ÁSAMT BLÁA RAMMANUM) MEÐ PVC/PCTFE ÞYNNUM

1. HEITI LYFS

Riprazo HCT 300 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur
Aliskiren/hýdróklórtíazíð

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 300 mg aliskiren (sem hemifumarat) og 12,5 mg hýdróklórtíazíð.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur mjólkursykur og hveitisterkju.
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

98 filmuhúðaðar töflur
Fjölþakning sem inniheldur 2 öskjur sem hvor inniheldur 49 töflur.
280 filmuhúðaðar töflur
Fjölþakning sem inniheldur 20 öskjur sem hvor inniheldur 14 töflur.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Bretland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/680/059	98 filmuhúðaðar töflur (2x49; rifgataðar stakskammtaþynnur)
EU/1/11/680/060	280 filmuhúðaðar töflur (20x14)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Riprazo HCT 300 mg/12,5 mg

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA FJÖLPAKKNINGA (ÁSAMT BLÁA RAMMANUM) MEÐ PA/ÁL/PVC ÞYNNUM

1. HEITI LYFS

Riprazo HCT 300 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur
Aliskiren/hýdróklórtíazíð

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 300 mg aliskiren (sem hemifumarat) og 12,5 mg hýdróklórtíazíð.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur mjólkursykur og hveitisterkju.
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

98 filmuhúðaðar töflur
Fjölþakning sem inniheldur 2 öskjur sem hvor inniheldur 49 töflur.
280 filmuhúðaðar töflur
Fjölþakning sem inniheldur 20 öskjur sem hver inniheldur 14 töflur.
90 filmuhúðaðar töflur
Fjölþakning sem inniheldur 3 öskjur sem hver inniheldur 30 töflur.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Bretland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/11/680/048	98 filmuhúðaðar töflur (2x49)
EU/1/11/680/049	280 filmuhúðaðar töflur (20x14)
EU/1/11/680/047	90 filmuhúðaðar töflur (3x30)

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Riprazo HCT 300 mg/12,5 mg

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA FYRIR STAKAR PAKKNINGAR MEÐ PVC/PCTFE ÞYNNUM****1. HEITI LYFS**

Riprazo HCT 300 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur
Aliskiren/hýdróklórtíazíð

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 300 mg aliskiren (sem hemifumarat) og 25 mg hýdróklórtíazíð.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur mjólkursykur og hveitisterkju.
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

7 filmuhúðaðar töflur
14 filmuhúðaðar töflur
28 filmuhúðaðar töflur
30 filmuhúðaðar töflur
50 filmuhúðaðar töflur
56 filmuhúðaðar töflur
90 filmuhúðaðar töflur
98 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Bretland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/680/070	7 filmuhúðaðar töflur
EU/1/11/680/071	14 filmuhúðaðar töflur
EU/1/11/680/072	28 filmuhúðaðar töflur
EU/1/11/680/073	30 filmuhúðaðar töflur
EU/1/11/680/074	50 filmuhúðaðar töflur
EU/1/11/680/075	56 filmuhúðaðar töflur
EU/1/11/680/076	56 filmuhúðaðar töflur (56x1; rifgataðar stakskammtaþynnur)
EU/1/11/680/077	90 filmuhúðaðar töflur
EU/1/11/680/078	98 filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskytt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Riprazo HCT 300 mg/25 mg

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA FYRIR STAKAR PAKKNINGAR MEÐ PA/ÁL/PVC ÞYNNUM****1. HEITI LYFS**

Riprazo HCT 300 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur
Aliskiren/hýdróklórtíazíð

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 300 mg aliskiren (sem hemifumarat) og 25 mg hýdróklórtíazíð.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur mjólkursykur og hveitisterkju.
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

7 filmuhúðaðar töflur
14 filmuhúðaðar töflur
28 filmuhúðaðar töflur
30 filmuhúðaðar töflur
50 filmuhúðaðar töflur
56 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Bretland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/680/061	7 filmuhúðaðar töflur
EU/1/11/680/062	14 filmuhúðaðar töflur
EU/1/11/680/063	28 filmuhúðaðar töflur
EU/1/11/680/064	30 filmuhúðaðar töflur
EU/1/11/680/065	50 filmuhúðaðar töflur
EU/1/11/680/066	56 filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Riprazo HCT 300 mg/25 mg

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**ÞYNNUR (PVC/PCTFE EÐA PA/ÁL/PVC)****ÞYNNNA (DAGATALS) (PVC/PCTFE EÐA PA/ÁL/PVC)****1. HEITI LYFS**

Riprazo HCT 300 mg/25 mg filmhúðaðar töflur
Aliskiren/hýdróklórtíazíð

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Novartis Europharm Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Mánudagur
Þriðjudagur
Miðvikudagur
Fimmtudagur
Föstudagur
Laugardagur
Sunnudagur

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA FYRIR FJÖLPÁKKNINGAR (ÁN BLÁA RAMMANS) MEÐ PVC/PCTFE ÞYNNUM****1. HEITI LYFS**

Riprazo HCT 300 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur
Aliskiren/hýdróklórtíazíð

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 300 mg aliskiren (sem hemifumarat) og 25 mg hýdróklórtíazíð.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur mjólkursykur og hveitisterkju.
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

14 filmuhúðaðar töflur
Hluti af fjölpakkingu með 20 öskjum, sem hver fyrir sig inniheldur 14 töflur.
49 filmuhúðaðar töflur
Hluti af fjölpakkingu með 2 öskjum, sem hvor fyrir sig inniheldur 49 töflur.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG IKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.
Geymið í uprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Bretland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/680/080

280 filmuhúðaðar töflur (20x14)

EU/1/11/680/079

98 filmuhúðaðar töflur (2x49; rifgataðar stakskammtapynnur)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Riprazo HCT 300 mg/25 mg

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA FYRIR FJÖLPAKKNINGAR (ÁN BLÁA RAMMANS) MEÐ PA/ÁL/PVC ÞYNNUM****1. HEITI LYFS**

Riprazo HCT 300 mg/25 mg filmhúðaðar töflur
Aliskiren/hýdróklórtíazíð

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 300 mg aliskiren (sem hemifumarat) og 25 mg hýdróklórtíazíð.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur mjólkursykur og hveitisterkju.
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

14 filmhúðaðar töflur
Hluti af fjölpakkningu með 20 öskjum, sem hver fyrir sig inniheldur 14 töflur.
30 filmhúðaðar töflur
Hluti af fjölpakkningu með 3 öskjum, sem hver fyrir sig inniheldur 30 töflur.
49 filmhúðaðar töflur
Hluti af fjölpakkningu með 2 öskjum, sem hvor fyrir sig inniheldur 49 töflur.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Bretland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/680/069	280 filmhúðaðar töflur (20x14)
EU/1/11/680/067	90 filmhúðaðar töflur (3x30)
EU/1/11/680/068	98 filmhúðaðar töflur (2x49)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Riprazo HCT 300 mg/25 mg

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA FJÖLPAKKNINGA (ÁSAMT BLÁA RAMMANUM) MEÐ PVC/PCTFE ÞYNNUM

1. HEITI LYFS

Riprazo HCT 300 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur
Aliskiren/hýdróklórtíazíð

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 300 mg aliskiren (sem hemifumarat) og 25 mg hýdróklórtíazíð.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur mjólkursykur og hveitisterkju.
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

98 filmuhúðaðar töflur
Fjölþakning sem inniheldur 2 öskjur sem hvor inniheldur 49 töflur.
280 filmuhúðaðar töflur
Fjölþakning sem inniheldur 20 öskjur sem hvor inniheldur 14 töflur.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Bretland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/680/079	98 filmuhúðaðar töflur (2x49; rifgataðar stakskammtar ynnur)
EU/1/11/680/080	280 filmuhúðaðar töflur (20x14)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Riprazo HCT 300 mg/25 mg

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA FJÖLPAKKNINGA (ÁSAMT BLÁA RAMMANUM) MEÐ PA/ÁL/PVC ÞYNNUM

1. HEITI LYFS

Riprazo HCT 300 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur
Aliskiren/hýdróklórtíazíð

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 300 mg aliskiren (sem hemifumarat) og 25 mg hýdróklórtíazíð.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur mjólkursykur og hveitisterkju.
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

98 filmuhúðaðar töflur
Fjölþakning sem inniheldur 2 öskjur sem hvor inniheldur 49 töflur.
280 filmuhúðaðar töflur
Fjölþakning sem inniheldur 20 öskjur sem hver inniheldur 14 töflur.
90 filmuhúðaðar töflur
Fjölþakning sem inniheldur 3 öskjur sem hver inniheldur 30 töflur.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Bretland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/680/068	98 filmuhúðaðar töflur (2x49)
EU/1/11/680/069	280 filmuhúðaðar töflur (20x14)
EU/1/11/680/067	90 filmuhúðaðar töflur (3x30)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Riprazo HCT 300 mg/25 mg

B. FYLGISEÐILL

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

FYLGISEÐILL: UPPLÝSINGAR FYRIR NOTANDA LYFSINS

Riprazo HCT 150 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur

Riprazo HCT 150 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur

Riprazo HCT 300 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur

Riprazo HCT 300 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur

Aliskiren/hýdróklórtíazíð

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um lyfið.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita ef vart verður aukaverkana sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli eða ef aukaverkanir sem taldar eru upp reynast alvarlegar.

Í fylgiseðlinum:

1. Upplýsingar um Riprazo HCT og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Riprazo HCT
3. Hvernig nota á Riprazo HCT
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Riprazo HCT
6. Aðrar upplýsingar

1. UPPLÝSINGAR UM RIPRAZO HCT OG VIÐ HVERJU ÞAÐ ER NOTAÐ

Í Riprazo HCT töflum eru tvö virk innihaldsefni sem nefnast aliskiren og hýdróklórtíazíð. Bæði efnin hjálpa til við að ná stjórn á háum blóðþrýstingi (háþrýstingi).

Aliskiren er efni sem tilheyrir nýjum lyfjaflokki sem kallast renínhemlar. Þeir minnka það magn angíótensíns II sem líkaminn getur myndað. Angíótensín II veldur því að æðarnar dragast saman, sem hækkar blóðþrýsting. Þegar magn angíótensíns II minnkar slaknar á æðunum, sem lækkar blóðþrýsting.

Hýdróklórtíazíð er þvagræsilyf af flokki tíazíða. Hýdróklórtíazíð eykur þvaglosun, sem einnig lækkar blóðþrýsting.

Hár blóðþrýstingur eykur álag á hjarta og slagæðar. Ef þetta ástand varir lengi getur það leitt til skemmda á æðum í heila, hjarta og nýrum og getur leitt til heilaslags, hjartabilunar, hjartaáfalls eða nýrnabilunar. Með því að lækka blóðþrýsting niður í eðlileg gildi dregur úr hættu á þessum sjúkdómum.

Riprazo HCT er notað til meðferðar við háum blóðþrýstingi.

2. ÁÐUR EN BYRJAÐ ER AÐ NOTA RIPRAZO HCT

Ekki má nota Riprazo HCT

- ef þú ert með ofnæmi fyrir aliskireni eða hýdróklórtíazíði, sulfónamíðafleiðum (lyf sem notuð eru við sýkingum í brjóstholi eða þvagfærum) eða einhverju öðru innihaldsefni Riprazo HCT. Þeir sem telja sig hugsanlega hafa ofnæmi fyrir lyfinu eiga að leita ráða hjá lækni áður en byrjað er að nota Riprazo HCT.

- ef þú hefur fundið fyrir eftirtöldum gerðum ofsabjúgs (öndunarerfiðleikar eða kyngingarerfiðleikar, eða þroti í andliti, á höndum og fótum, kringum augu, í vörum og/eða tungu):
 - ofsabjúg við notkun aliskirens.
 - arfgengum ofsabjúg.
 - ofsabjúg án þekktrar ástæðu.
- eftir þriðja mánuð meðgöngu. (Einnig er betra að forðast að nota Riprazo HCT snemma á meðgöngu – sjá kaflann „Meðganga“.)
- ef þú ert á þriðja til níunda mánuði meðgöngu.
- ef þú ert með alvarlegan lifrar- eða nýrnasjúkdóm.
- ef þú getur ekki myndað þvag (þvagþurrð).
- ef þú ert með of lítið kalíum eða natríum í blóði, þrátt fyrir meðferð.
- ef þú ert með of mikið kalsíum í blóði, þrátt fyrir meðferð.
- ef þú ert með þvagsýrugigt (þvagsýrukristallar í liðum).
- ef þú notar ciclosporin (lyf sem notað er við líffæraígræðslur til að koma í veg fyrir höfnun á líffæri eða við öðrum sjúkdómum, t.d. iktsýki eða ofnæmishúðbólgu), itraconazol (lyf sem notað er við sveppasýkingum) eða kínidín (lyf sem notað er til að laga hjartsláttartruflanir).
- ef þú ert með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi og þú ert á meðferð með lyfi af öðrum hvorum eftirtalinna flokka lyfja sem notuð eru við háum blóðþrýstingi:
 - „ACE hemli“, t.d. enalapril, lisinopril, ramipril o.s.frv., eða
 - „angiotensín II viðtakablokka“, t.d. valsartan, telmisartan, irbesartan o.s.frv.

Ef eitthvað af framangreindu á við um þig, skaltu ekki nota Riprazo HCT og hafa samband við lækinn.

Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun Riprazo HCT

- ef þú ert með skerta nýrnastarfsemi mun læknirinn finna vandlega hvort Riprazo HCT henti þér og hann gæti viljað hafa náð eftirlit með þér.
- ef þú hefur fengið ígrætt nýra.
- ef þú ert með lifrarsjúkdóm.
- ef þú ert með hjartasjúkdóm.
- ef þú færð ofsabjúg (öndunarerfiðleika eða kyngingarerfiðleika, eða þroti í andlit, á hendur og fætur, kringum augu, í varir og/eða tungu). Ef þetta á sér stað skaltu hætta að nota Riprazo HCT og hafa samband við lækinn.
- ef þú ert með sykursýki (mikið magn sykurs í blóði).
- ef þú ert með mikið magn af kólesteróli eða þríglýseríðum í blóði.
- ef þú ert með sjúkdóm sem kallast rauðir úlfar.
- ef þú ert með ofnæmi eða astma.
- ef þú ert á meðferð með lyfi af öðrum hvorum eftirtalinna flokka lyfja sem notuð eru við háum blóðþrýstingi:
 - „ACE hemli“, t.d. enalapril, lisinopril, ramipril o.s.frv., eða
 - „angiotensín II viðtakablokka“, t.d. valsartan, telmisartan, irbesartan o.s.frv.
- ef þú ert á saltsnauðu mataræði.
- ef þú ert með einkenni eins og óeðlilegan þorsta, munnþurrk, almennt þróttleysi, syfju, vöðvaverki eða krampa, ógleði, uppköst eða óeðlilega hraðan hjartslátt, sem geta bent til of mikilla áhrifa hýdróklórtíazíðs (innihaldsefni Riprazo HCT).
- ef þú færð húðviðbrögð svo sem útbrot eftir að hafa verið í sól.
- ef þú finnur fyrir sjónskerðingu eða verkjum í augum. Það gætu verið einkenni um hækkun þrýstings í augunum og getur komið fram innan klukkustunda eða vikna eftir að meðferð með Riprazo HCT er hafin. Þetta getur leitt til viðvarandi sjónskerðingar ef það er ekki meðhöndlað.

Segðu læknum frá því ef eitthvað af framangreindu á við um þig.

Þú verður að segja læknum frá því ef þú heldur að þú sért (eða gætir orðið) þunguð. Ekki er mælt með notkun Riprazo HCT snemma á meðgöngunni og ekki má nota það eftir þriðja mánuð meðgöngu því það getur haft alvarlegar afleiðingar fyrir barnið ef það er notað á því tímabili (sjá kaflann „Meðganga“).

Ekki er mælt með notkun Riprazo HCT handa börnum og unglingum yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um önnur lyf sem eru notuð eða hafa nýlega verið notuð, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils.

Sérstaklega er mikilvægt að segja læknum frá því ef þú notar eftirtalin lyf:

- litíum (lyf við sumum gerðum þunglyndis).
- lyf eða efni sem auka magn kalíums í blóði. Þetta getur verið kalíumuppbót eða saltauppbót sem inniheldur kalíum, kalíumsparandi lyf og heparín.
- lyf sem geta dregið úr magni kalíums í blóði, svo sem þvagræsilyf (þjúgtöflur), barksterar, hægdalyf, carbenoxolon, amphotericin eða penicillin G.
- lyf sem geta valdið "*torsades de pointes*" (óreglulegum hjartslætti), svo sem lyf við hjartsláttaróreglu (lyf við hjartasjúkdómum) og sum geðrofslyf.
- lyf sem geta dregið úr magni natríums í blóði, svo sem þunglyndislyf, geðrofslyf og flogaveikilyf (carbamazepin).
- verkjalyf, svo sem bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID-lyf), þ.m.t. sértækir cyclooxygenasa-2 hemlar (Cox-2 hemlar).
- blóðþrýstingslækkandi lyf, þ.m.t. metyldopa.
- lyf til að hækka blóðþrýsting, svo sem noradrenalin og adrenalin.
- digoxin eða aðrir digitalis glýkósíðar (lyf við hjartasjúkdómum).
- D-vítamín og kalsíum sölt.
- lyf við sykursýki (lyf til inntöku, svo sem metformin, eða insulín).
- lyf sem geta aukið magn blóðsykurs, svo sem beta-blokkar og diazoxid.
- lyf til meðferðar við þvagsýrugigt, svo sem allopurinol.
- andkólnvirk lyf (lyf við ýmsum kvillum, svo sem maga- og garnakrömpum, krömpum í þvagblöðru, astma, ferðaveiki, vöðvakippum, parkinsonsveiki og sem viðbót við svæfingu).
- amantadin (lyf við parkinsonsveiki, einnig notað við ákveðnum sjúkdómum af völdum veira).
- colestyramin, colestipol eða önnur resín (lyf sem eru aðallega notuð við of miklum blóðfitum).
- frumueyðandi lyf (lyf við krabbameini), svo sem metotrexat og cyclofosamid.
- vöðvaslakandi lyf (lyf sem valda vöðvaslökun og eru notuð við skurðaðgerðir).
- áfengi, svefntöflur og svæfingalyf (lyf sem gefin eru sjúklingum fyrir skurðaðgerðir og aðrar aðgerðir).
- joðskuggaefni (sem notuð eru við myndgreiningarrannsóknir).
- gigtarlyf.

Vera má að lækinn þútti að breyta skömmtum og/eða grípa til annarra varúðarráðstafana ef þú notar einhver eftirtalinn lyfja:

- Furosemíð, sem tilheyrir flokki lyfja sem nefnast þvagræsilyf, eða þjúgtöflur, og notuð eru til að auka þvagmyndun.
- Sum lyf við sýkingum, svo sem ketoconazol.
- Verapamil, lyf sem notað er til að lækka blóðþrýsting, til að laga hjartsláttartruflanir eða meðhöndla hjartaöng.

Ef Riprazo HCT er notað með mat eða drykk

Riprazo HCT á að taka ásamt léttri máltíð einu sinni á sólarhring, helst alltaf á sama tíma sólarhringsins. Þú átt ekki að taka Riprazo HCT með greipaldinsafa.

Meðganga

Þú verður að segja læknum frá því ef þú heldur að þú sért (eða gætir orðið) þunguð. Lækinn mun yfirleitt ráðleggja þér að hætta að nota Riprazo HCT áður en þú verður þunguð eða um leið og þú veist að þú ert þunguð og mun ráðleggja þér að nota önnur lyf í staðinn fyrir Riprazo HCT. Ekki er ráðlagt að nota Riprazo HCT á meðgöngu, og ekki má nota það eftir þriðja mánuð meðgöngu því það getur haft alvarlegar afleiðingar fyrir barnið ef það er notað eftir þriðja mánuð meðgöngu.

Brjóstagjöf

Segðu læknum frá því ef þú ert með barn á brjósti eða ert við það að hefja brjóstagjöf. Ekki er mælt með notkun Riprazo HCT handa mæðrum sem eru með barn á brjósti og vera má að lækinnirinn velji aðra meðferð handa þér ef þú vilt hafa barn á brjósti.

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyf eru notuð.

Akstur og notkun véla

Eins og á við um mörg önnur lyf sem notuð eru til meðferðar við háum blóðþrýstingi getur þetta lyf valdið sundli. Ef þú finnur fyrir þessu mátt þú ekki aka bifreið eða stjórna vélum eða tækjum.

Mikilvægar upplýsingar um tiltekin innihaldsefni Riprazo HCT

Riprazo HCT inniheldur laktósa (mjólkursykur). Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

Riprazo HCT inniheldur hveitisterku. Sjúklingar með glútenóþol mega nota lyfið. Sjúklingar með ofnæmi fyrir hveiti (sem er ekki það sama og glútenóþol skulu ekki nota lyfið).

3. HVERNIG NOTA Á RIPRAZO HCT

Notið lyfið alltaf eins og lækinnirinn hefur sagt til um. Ef þú ert ekki viss um hvernig á að nota lyfið leitaðu þá upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Venjulegur skammtur af Riprazo HCT er ein tafla á sólarhring. Gleypið töfluna í heilu lagi með vatni. Riprazo HCT á að taka ásamt léttri máltíð einu sinni á sólarhring, helst alltaf á sama tíma sólarhringsins. Þú átt ekki að taka Riprazo HCT með greiðuþinsafa. Vera má að lækinnirinn breyti skammtinum meðan á meðferðinni stendur eftir því hvaða áhrif lyfið hefur á blóðþrýstinginn.

Vera má að Riprazo HCT hafi verið ávísað handa þér vegna þess að fyrri meðferð lækkaði blóðþrýstinginn ekki nægjanlega. Ef svo er mun lækinnirinn segja þér hvernig skipta á úr þeirri meðferð yfir á Riprazo HCT.

Ef stærri skammtur en mælt er fyrir um er notaður

Ef þú hefur fyrir slysi tekið inn of margar Riprazo HCT töflur skaltu tafarlaust ráðfæra þig við lækni. Þú gætir þurft á lækniáðstoð að halda.

Ef gleymist að nota Riprazo HCT

Ef gleymist að nota lyfið skal taka það inn strax og eftir því er munað. Síðan skal taka næsta skammt á venjulegum tíma. Ef hins vegar er nánast komið að næsta skammti skal taka næstu töflu á venjulegum tíma og sleppa skammtinum sem gleymdist. **Ekki á að** tvöfalda skammt (tvær töflur í einu) til að bæta upp töflu sem gleymist hefur að taka.

Ekki hætta að taka lyfið, jafnvel þótt þér líði vel (nema lækinnirinn hafi ráðlagt þér það).

Þeir sem eru með of háan blóðþrýsting eru oft einkennalausir. Mörgum getur liðið alveg eðlilega. Það er mjög mikilvægt að þú notir þetta lyf nákvæmlega eins og lækinnirinn hefur mælt fyrir um, til þess að ná sem bestum árangri og draga úr hættu á aukaverkunum. Mættu í reglulegt eftirlit hjá læknum jafnvel þó þér líði vel.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. HUGSANLEGAR AUKAVERKANIR

Eins og við á um öll lyf getur Riprazo HCT valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita ef vart verður við aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli eða ef aukaverkanir sem taldar eru upp reynast alvarlegar. Þú gætir þurft að hætta að nota Riprazo HCT.

Aukaverkanir sem greint var frá í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Riprazo HCT voru:

Algengar (koma fyrir hjá innan við 1 af hverjum 10 sjúklingum):

- Niðurgangur

Eins og við á um samsetningar tveggja virkra efna, er ekki hægt að útiloka aukaverkanir vegna hvors innihaldsefnis fyrir sig.

Aliskiren:

Algengar (koma fyrir hjá innan við 1 af hverjum 10 sjúklingum):

- Niðurgangur
- Liðverkir
- Mikið magn kalíums í blóði
- Sundl

Sjaldgæfar (koma fyrir hjá innan við 1 af hverjum 100 sjúklingum):

- Útbrot (þetta geta einnig verið merki um ofnæmisviðbrögð eða ofsabjúg – sjá „Mjög sjaldgæfar“ aukaverkanir hér á eftir)
- Nýrnasjúkdómur þar með talið bráð nýrnabilun (verulega minnkuð þvaglosun)
- Þroti á höndum, öklum eða fótum (bjúgur á útlimum)
- Veruleg viðbrögð í húð (eitrunardreplos húðbekju og/eða áhrif á slímhúð í munni – húðroði, blöðrumyndun á vörum, augum eða í munni, húðflögnun, hiti)
- Lágur blóðþrýstingur

Mjög sjaldgæfar (koma fyrir hjá innan við 1 af hverjum 1.000 sjúklingum):

- Ofnæmisviðbrögð (ofnæmi) og ofsabjúgur (einkenni þess geta verið öndunarerfiðleikar eða kyngingarerfiðleikar, útbrot, kláði, ofsakláði eða þroti í andliti, á höndum og fótum, kringum augu, í vörum og/eða tungu, sundl)
- Aukið magn kreatíníns í blóði

Hýdróklórtíazið:

Mjög algengar (koma fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 sjúklingum):

- Lítið af kalíum í blóði
- Aukið magn af fitum í blóði

Algengar (koma fyrir hjá innan við 1 af hverjum 10 sjúklingum):

- Mikið magn af þvagsýru í blóði
- Lítið af magnesíum í blóði
- Lítið af natríum í blóði
- Sundl, yfirlið þegar staðið er upp
- Minnkuð matarlyst
- Ógleði og uppköst
- Útbrot með kláða og annars konar útbrot
- Erfiðleikar við að ná risi eða viðhalda risi getnaðarlims

Mjög sjaldgæfar (koma fyrir hjá innan við 1 af hverjum 1.000 sjúklingum):

- Lítið af blóðflögum (stundum ásamt blæðingum í húð eða marblettum)
- Mikið magn kalsíums í blóði
- Mikið magn sykurs í blóði
- Versnun efnaskipta við sykursýki
- Depurð (þunglyndi)
- Svefntruflanir
- Sundl
- Höfuðverkur
- Dofi eða náladofi
- Sjóntruflanir
- Óreglulegur hjartsláttur
- Óþægindi í kvið
- Hægðatregða
- Niðurgangur
- Lifrarsjúkdómar sem geta komið fram ásamt gulnun húðar og augna
- Aukin viðkvæmni húðar fyrir sólarljósi
- Sykur í þvagi

Koma örsjaldan fyrir (koma fyrir hjá innan við 1 af hverjum 10.000 sjúklingum):

- Hiti, hálssærindi eða sár í munni, tíðari sýkingar (skortur á eða lítið af hvítum blóðkornum)
- Föl húð, þreyta, mæði, dökkleitt þvag (blóðlýsublóðleysi)
- Útbrot, kláði, ofsakláði, öndunarerfiðleikar eða kyngingareriðleikar, sundl (ofnæmisviðbrögð)
- Rugl, þreyta, vöðvakippir og krampar, hröð öndun (blóðlyting vegna blóðklóriðlækkunar)
- Öndunarerfiðleikar ásamt hita, hósti, hvæsandi öndun, mæði, (andnað, þ.m.t. millivefslungnabólga og lungnabjúgur)
- Verulegur verkur í efri hluta kviðar (bristbólga)
- Útbrot í andliti, liðverkir, vöðasjúkdómar, hiti (rauðir úlfar)
- Æðabólga með einkennum svo sem útbrotum, rauðfjólubláum blettum, hiti (æðabólga)
- Alvarlegur húðsjúkdómur sem veldur útbrotum, húðroða, blöðrum á vörum, augum eða í munni, húðflögnun, hita (drep í þekjuvef)

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum):

- Máttleysi
- Marblettir og tíðar sýkingar (vanmyndunarblóðleysi)
- Sjóntap eða verkir í augum vegna þrýstingshækkunar í augum (hugsanlega einkenni bráðrar þrönghornsgláðu)
- Alvarlegur húðsjúkdómur sem veldur útbrotum, húðroða, blöðrum á vörum, augum eða í munni, húðflögnun, hita (regnbogaróðarþot)
- Vöðvakrampar
- Verulega minnkuð þvagmyndun (hugsanlega einkenni skertrar nýrnastarfsemi eða nýrnabilunar), máttleysi
- Hiti

5. HVERNIG GEYMA Á RIPRAZO HCT

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota Riprazo HCT eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni.

Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka

6. AÐRAR UPPLÝSINGAR

Hvað inniheldur Riprazo HCT

- Hver Riprazo HCT 150 mg/12,5 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg aliskiren (sem hemifumarat) og 12,5 mg hýdróklórtíazíð. Önnur innihaldsefni eru: örkristölluð sellulósa, crospovidon, mjólkursykurseinhýdrat, hveitisterkja, povidon, magnesíumsterat, vatnsfrí kísilkvoða, talkúm, hýprómellósa, macrogol, titantvíoxíð (E171).
- Hver Riprazo HCT 150 mg/25 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg aliskiren (sem hemifumarat) og 25 mg hýdróklórtíazíð. Önnur innihaldsefni eru: örkristölluð sellulósa, crospovidon, mjólkursykurseinhýdrat, hveitisterkja, povidon, magnesíumsterat, vatnsfrí kísilkvoða, talkúm, hýprómellósa, macrogol, titantvíoxíð (E171), rautt járnnoxíð (E172), gult járnnoxíð (E172).
- Hver Riprazo HCT 300 mg/12,5 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 300 mg aliskiren (sem hemifumarat) og 12,5 mg hýdróklórtíazíð. Önnur innihaldsefni eru: örkristölluð sellulósa, crospovidon, mjólkursykurseinhýdrat, hveitisterkja, povidon, magnesíumsterat, vatnsfrí kísilkvoða, talkúm, hýprómellósa, macrogol, titantvíoxíð (E171), rautt járnnoxíð (E172), svart járnnoxíð (E172).
- Hver Riprazo HCT 300 mg/25 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 300 mg aliskiren (sem hemifumarat) og 25 mg hýdróklórtíazíð. Önnur innihaldsefni eru: örkristölluð sellulósa, crospovidon, mjólkursykurseinhýdrat, hveitisterkja, povidon, magnesíumsterat, vatnsfrí kísilkvoða, talkúm, hýprómellósa, macrogol, titantvíoxíð (E171), rautt járnnoxíð (E172), gult járnnoxíð (E172).

Útlit Riprazo HCT og pakkningastærðir

Riprazo HCT 150 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur eru hvítar, sporöskjulaga, filmuhúðaðar töflur, með áletruninni „LCI“ á annarri hliðinni og „NVR“ á hinna hliðinni.

Riprazo HCT 150 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur eru fölgular, sporöskjulaga, filmuhúðaðar töflur, með áletruninni „CLL“ á annarri hliðinni og „NVR“ á hinna hliðinni.

Riprazo HCT 300 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur eru hvítar með fjólubláum undirtóni, sporöskjulaga, filmuhúðaðar töflur, með áletruninni „CVI“ á annarri hliðinni og „NVR“ á hinna hliðinni.

Riprazo HCT 300 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur eru ljósgular, sporöskjulaga, filmuhúðaðar töflur, með áletruninni „CVV“ á annarri hliðinni og „NVR“ á hinna hliðinni.

Riprazo HCT fæst í pakkningum sem innihalda 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 eða 98 töflur.

Pakkningar sem innihalda 90 (3x30), 98 (2x49) eða 280 (20x14) töflur eru fjölpakkningar.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir eða styrkleikar séu markaðssettir.

Markaðsleyfishafi

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Bretland

Framleiðandi

Novartis Farma S.p.A.
Via Provinciale Schito 131
I-80058 Torre Annunziata/NA
Ítalía

Ef óskað er frekari upplýsinga um lyfið, vinsamlegast hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Laboratorios Dr. Esteve, S.A.
Tel: +34 93 446 60 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma GmbH
Tél/Tel: +49 911 273 0

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 65 70

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.

Tel: +370 5 269 16 50

Þessi fylgiseðill var síðast samþykktur

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á heimasíðu Lyfjastofnunar Evrópu

<http://www.ema.europa.eu>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi